



⑪ Numéro de publication : **0 471 609 A1**

⑫

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

⑳ Numéro de dépôt : **91402201.7**

㉔ Date de dépôt : **06.08.91**

㉕ Int. Cl.⁵: **C07D 307/81, C07D 209/14, C07D 333/58, C07D 471/04, A61K 31/34, A61K 31/38, A61K 31/40, // (C07D471/04, 221:00, 209:00)**

③① Priorité : **06.08.90 FR 9010036**

④③ Date de publication de la demande :
19.02.92 Bulletin 92/08

⑧④ Etats contractants désignés :
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

⑦① Demandeur : **SANOFI**
40, Avenue George V
F-75008 Paris (FR)

⑧④ **CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE AT**

⑦① Demandeur : **S.A. SANOFI-PHARMA N.V.**
Avenue de Béjar 1
B-1120 Bruxelles (BE)

⑧④ **BE**

⑦② Inventeur : **Gubin, Jean**
Avenue des Citronniers 24
B-1020 Bruxelles (BE)

Inventeur : **Lucchetti, Jean**
Rue des Combattants 23 A.
B-5860 Chastre (BE)

Inventeur : **Inion, Henri**
Molenweg 101
B-1810 Wemmel (BE)

Inventeur : **Chatelain, Pierre**
Avenue du Haras 111
B-1150 Bruxelles (BE)

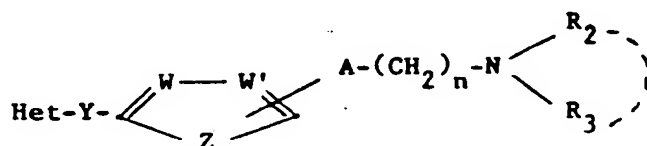
Inventeur : **Rosseels, Gilbert**
G. Van Campenhoutstraat 23
B-1810 Wemmel (BE)

Inventeur : **Kilenyi, Steven**
Rue F. Gay, 271
B-1150 Bruxelles (BE)

⑦④ Mandataire : **Moncheny, Michel et al**
c/o Cabinet Lavoix 2 Place d'Estienne d'Orves
F-75441 Paris Cedex 09 (FR)

⑤④ **Dérivés de Benzofuranne, Benzothiophène, Indole ou Indolizine, leur procédé de préparation ainsi que les compositions les contenant.**

⑤⑦ L'invention a pour objet des dérivés de benzofuranne, benzothiophène, indole ou indolizine de formule générale :

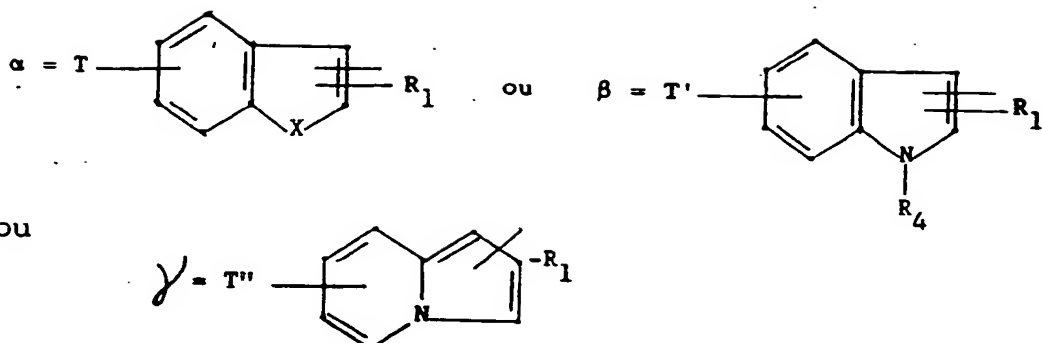


I

dans laquelle :

Het représente l'un des groupements

EP 0 471 609 A1

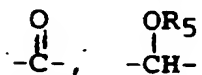


dans lesquels :

T, T' et T'' représentent notamment un groupement :



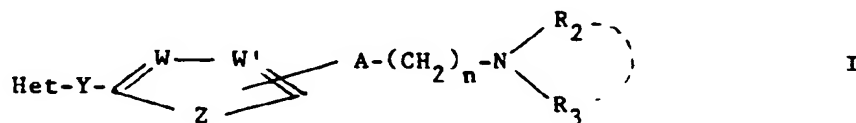
X représente -O- ou -S- Y représente un radical



Ces dérivés sont utiles comme médicaments notamment dans le traitement des syndromes pathologiques du système cardiovasculaire.

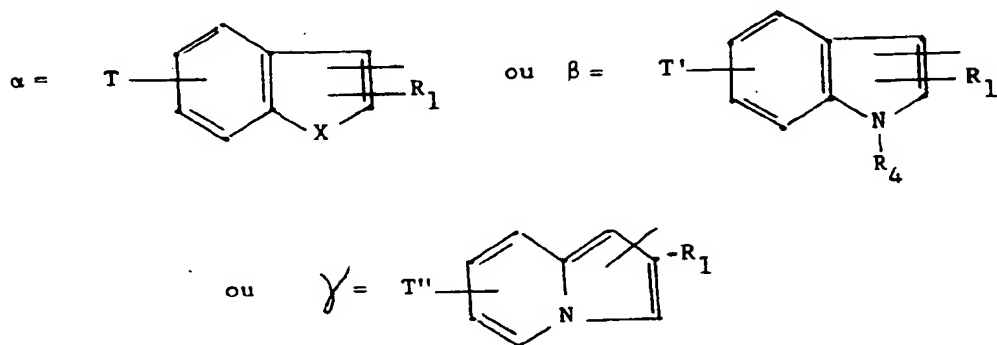
La présente invention se rapporte d'une manière générale à de nouveaux dérivés hétérocycliques ainsi qu'à leur procédé de préparation.

En particulier, l'invention concerne des dérivés de benzofuranne, benzothiophène, indole et indolizine, lesquels peuvent être représentés par la formule générale :



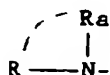
dans laquelle :

Het représente l'un des groupements :



dans lesquels :

T représente un groupement :



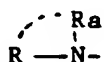
dans lequel :

R et Ra, identiques ou différents, représentent :

- l'hydrogène,
- un radical alkyle en C₁-C₄,
- un radical -SO₂R' dans lequel R' représente un radical alkyle, linéaire ou ramifié, en C₁-C₆, un radical trifluorométhyle, un radical phényle éventuellement substitué par un radical alkyle, en C₁-C₄, un radical benzyle éventuellement substitué par un radical alkyle en C₁-C₄ ou un radical benzoyle éventuellement substitué par un radical alkyle en C₁-C₄, Ra et R' pouvant former avec l'atome d'azote du groupement sulfonamido, un cycle comportant de 3 à 6 atomes de carbone, notamment de 4 à 6 atomes de carbone,

T' représente :

- l'hydrogène,
- le groupement nitro,
- un groupement



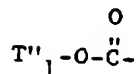
tel que défini précédemment,

T'' représente :

- un groupement benzyloxycarbamoyle,

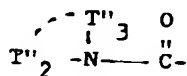
- un groupement :

5



dans lequel T''_1 représente l'hydrogène ou un groupement alkyle en C_1-C_4
- un groupement :

10

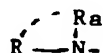


15

dans lequel T''_2 et T''_3 , identiques ou différents, représentent l'hydrogène ou un groupement alkyle en C_1-C_4
ou T''_2 et T''_3 forment avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés, un cycle ayant de 4 à 6 atomes de carbone,

- un groupement

20



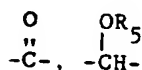
25

tel que défini précédemment,

X représente -O- ou -S-

Y représente un radical

30



ou -CH₂- dans lequel R_5 représente l'hydrogène, un radical alkyle en C_1-C_4 ou un radical acyle de formule

35



40

dans lequel R'_4 représente un radical alkyle en C_1-C_4

R_1 représente un radical alkyle en C_1-C_6 , phényle éventuellement substitué par un radical alkyle en C_1-C_4 ou halogénophényle

R_2 représente :

- l'hydrogène,

45

- un radical alkyle linéaire ou ramifié en C_1-C_6

R_3 représente :

- un radical alkyle, linéaire ou ramifié en C_1-C_6

- un radical de formule :

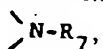


50

dans lequel Alk représente une liaison simple ou un radical alkylène, linéaire ou ramifié en C_1-C_5 et R_6 représente un radical pyridyle, phényle, phénoxy; méthylènedioxy-3,4 phényle ou un groupement phényle ou phénoxy substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, sélectionnés parmi des halogènes, des groupements alkyles en C_1-C_4 ou alkoxy en C_1-C_4 ,

R_2 et R_3 , lorsqu'il sont pris ensemble, représentent un radical alkylène ou alkénylène en C_3-C_6 éventuellement substitué par un radical phényle ou éventuellement interrompu par -O-, -NH-, -N= ou

55



R₇ représentant un radical alkyle en C₁-C₄ ou phényle

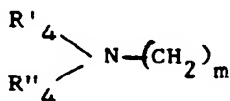
R₄ représente :

- l'hydrogène,

- un radical alkyle en C₁-C₄

- un radical -SO₂R'₁ dans lequel R'₁ représente un radical alkyle en C₁-C₄, un radical phényle éventuellement substitué par un radical alkyle en C₁-C₄ ou un radical benzyle éventuellement substitué par un radical alkyle en C₁-C₄

- un radical



dans lequel R'₄ et R''₄, identiques ou différents, représentent un radical alkyle en C₁-C₄ et m représente un nombre de 1 à 3

A représente -O-, -S- ou



W, W' et Z sont tels que :

- lorsque W et W', identiques représentent

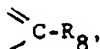


ou N, Z représente -O- ou -S-

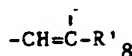
- lorsque W représente



et W' représente

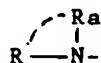


Z représente



R₈ et R'₈ étant identiques ou différents et représentant l'hydrogène, un atome d'halogène par exemple fluor, chlore ou brome, un radical alkyle en C₁-C₄ tel que méthyle ou alkoxy en C₁-C₄ tel que méthoxy

n représente un nombre de 1 à 5, à condition que lorsque R₄ représente un radical -SO₂R'₁, T' représente l'hydrogène, un groupement nitro ou un groupement



cyclisé.

Dans la formule I ci-dessus :

Het peut représenter notamment un radical T-4 benzofuryl-2 ou -3, T-5 benzofuryl-2 ou -3, T-7 benzofuryl-2 ou -3, T-4 benzothiényl-2 ou -3, T-5 benzothiényl-2 ou -3, T-7 benzothiényl-2 ou -3, T'-4 indolyl-2 ou -3, T'-5 indolyl-2 ou -3, T'-7 indolyl-2 ou -3, T''-7 indoliziny-1 ou -3

R et R_a peuvent représenter notamment un radical méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle ou tertiobutyle

R₁ peut représenter un radical méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, tertiobutyle, méthyl-1 propyle, n-pentyle, néopentyle, n-hexyle, phényle, mono-méthylphényle, mono-fluoro-, mono-chloro-

ou mono-bromo-phényle,

R_2 peut représenter notamment un radical méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, tert-butyle, n-pentyle, néopentyle ou n-hexyle

R_3 peut représenter notamment un radical méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, tert-butyle, méthyl-1 propyle, n-pentyle, n-hexyle, phényle, benzyle, phénéthyle, méthoxy-phényle, diméthoxy-phénéthyle par exemple diméthoxy-3,4 phénéthyle ou diméthoxy-3,5 phénéthyle, triméthoxyphénéthyle, diméthylphénéthyle, diméthoxybenzyle, pyridyléthyle ou un radical phénéthyle substitué dans la partie aromatique par des radicaux méthyle et méthoxy,

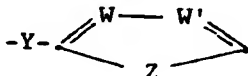
R_2 et R_3 pris ensemble peuvent représenter notamment un radical tétraméthylène-1,4; pentaméthylène-1,5; oxo-3 pentaméthylène-1,5; aza-3 pentaméthylène-1,5; méthylaza-3 pentaméthylène-1,5; phényl-aza-3 pentaméthylène-1,5 ou $-\text{CH}-\text{CH}-\text{N}=\text{CH}$ de sorte que R_2 et R_3 , pris avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés, peuvent représenter notamment un radical pyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholinyle, pipérazinyle, méthyl-4 pipérazinyle, phényl-4 pipérazinyle ou 1H-imidazolyle.

W , W' et Z , pris avec les atomes de carbone auquel ils sont attachés, peuvent former notamment un radical phényle, furyle ou thiényle.

Une classe de composés préférés de l'invention peut être représentée par les composés de formule I dans laquelle R représente un groupement $-\text{SO}_2\text{R}'$ et R_a représente l'hydrogène. De même, une classe particulière de composés de formule I est celle dans laquelle Y représente un radical

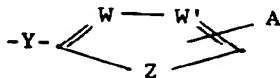


Une autre classe de composés préférés est celle dans laquelle l'entité



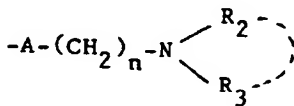
représente un radical benzoyle.

De même, une classe particulière de composés de formule I est celle dans laquelle



représente un radical benzoyl oxy-4.

De plus, les composés de formule I dans laquelle X représente $-\text{O}-$ sont des composés préférés de même que ceux dans lesquels la chaîne



se trouve en position 4.

Enfin, les composés de formule I dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 représentent un radical n-butyle et n représente 3 peuvent être considérés également comme préférés.

L'invention se rapporte également aux sels pharmaceutiquement acceptables des composés de formule I formés à partir d'un acide organique ou inorganique.

Comme exemples de sels organiques de ce genre, on peut citer les oxalate, maléate, fumarate, méthanesulfonate, benzoate, ascorbate, pamoate, succinate, hexamate, bisméthylènesalicylate, éthanedisulfonate, acétate, propionate, tartrate, salicylate, citrate, gluconate, lactate, malate, cinnamate, mandélate, citraconate, aspartate, palmitate, stéarate, itaconate, glycolate, p-aminobenzoate, glutamate, benzènesulfonate, p-toluènesulfonate et théophilline acétate ainsi que les sels formés à partir d'un acide aminé tel que le sel de lysine ou l'histidine.

Comme sels inorganiques de ce genre, on peut citer les chlorhydrate, bromhydrate, sulfate, sulfamate, phosphate et nitrate.

On a trouvé que les composés de l'invention possèdent de remarquables propriétés pharmacologiques puisqu'ils se sont révélés capables d'allonger de manière uniforme le potentiel d'action et la période réfractaire des cellules du myocarde. De plus, la plupart des composés de l'invention ont également révélé des propriétés bradycardisantes, antihypertensives et antiadrénergiques.

Ces propriétés sont capables de rendre les composés en question très utiles dans le traitement de certains syndromes pathologiques du système cardiovasculaire en particulier dans le traitement de l'angine de poitrine, de l'hypertension, de l'arythmie, de l'insuffisance circulatoire cérébrale.

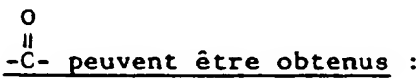
Dans le domaine antitumoral, les composés de l'invention pourront être utiles comme potentialisateurs d'anticancéreux.

En conséquence, l'invention se rapporte également à des compositions pharmaceutiques ou vétérinaires contenant comme principe actif, au moins un composé de l'invention, en association avec un véhicule pharmaceutique ou excipient approprié.

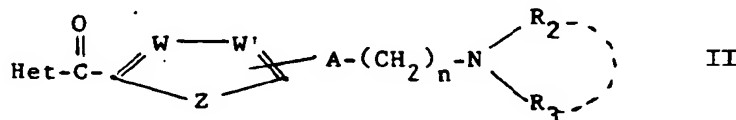
Selon la voie d'administration choisie, la posologie journalière pour un être humain pesant 60 kg se situera entre 2 et 500 mg de principe actif.

Les composés de formule I peuvent être préparés selon les méthodes suivantes :

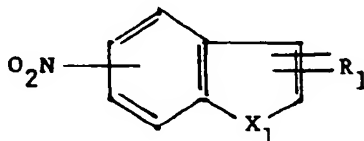
I- Les composés de formule I dans laquelle Y représente un groupement



A- Dans le cas où T ou T' représente un groupement amino, en hydrogénant un dérivé nitré de formule générale II



dans laquelle Het représente un groupement :



dans lequel X_1 représente -O-, -S- ou un radical



et R₁, R₂, R₃, A, W, W', X, Y, Z et n ont la même signification que précédemment, la réaction ayant lieu en présence d'un catalyseur approprié tel que l'oxyde de platine ou de palladium, le zinc en milieu acide chlorhydrique ou l'étain en milieu acide chlorhydrique et dans un solvant polaire tel qu'un alcool par exemple l'éthanol, ce qui fournit, sous forme de base libre, les composés désirés de formule I.

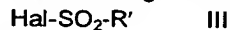
B- Dans le cas où T, T' ou T'' représente un groupement



dans lequel :

a) R représente un groupement $-\text{SO}_2\text{R}'$ et R_a représente l'hydrogène ou un groupement $-\text{SO}_2\text{R}'$ en fai-

sant réagir un composé de formule I dans laquelle R et R_a représentent chacun l'hydrogène avec un ou deux équivalents d'un halogénure de formule générale :



ou d'un anhydride de formule générale :



dans laquelle R' a la même signification que précédemment et Hal représente un atome d'halogène, par exemple chlore ou brome, la réaction ayant lieu en présence d'un accepteur d'acide et dans un solvant organique approprié, ce qui fournit, sous forme de base libre, les composés désirés de formule I. Comme accepteur d'acide, on utilise généralement un composé à caractère basique telle qu'une amine par exemple la triéthylamine tandis que le solvant peut être un solvant aprotique tel que le dichloréthane ou le tétrachlorure de carbone.

b) R a la valeur indiquée et R_a représente un radical alkyle en faisant réagir, en milieu alcalin, un dérivé de formule I dans laquelle R a la valeur indiquée et R_a représente l'hydrogène avec un ou deux équivalents d'un halogénure de formule générale :



dans laquelle Hal a la même signification que précédemment et R'_a représente un radical alkyle en C₁-C₄, ce qui fournit, sous forme de base libre les composés désirés de formule I.

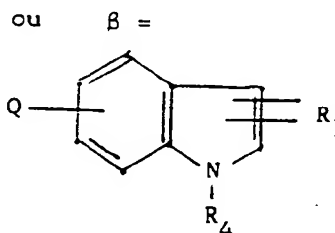
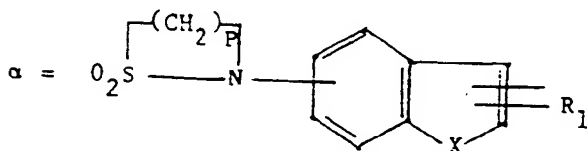
C. Dans le cas où T' représente un groupement nitro ou T, T' ou T'' représente un groupement



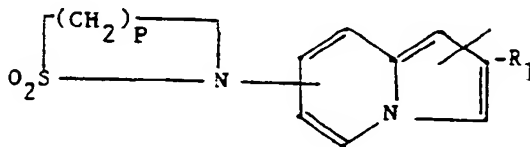
cyclisé, en faisant réagir, dans un solvant approprié généralement un solvant polaire tel que le N,N-diméthylformamide, l'acétonitrile ou la méthyl éthyl cétone ou un solvant apolaire tel que le benzène ou le toluène, un composé de formule générale :



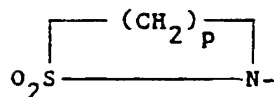
dans laquelle A, W, W', Z, Hal et n ont la même valeur que précédemment et HET représente un groupement de formule générale :



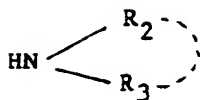
ou $\gamma =$



dans laquelle R_1 , R_4 et X ont la même valeur que précédemment, Q représente un groupement nitro ou



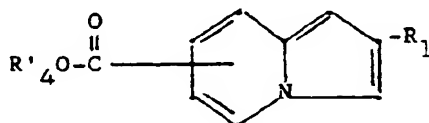
et p représente un nombre de 1 à 4, avec un composé azoté de formule générale :



VI

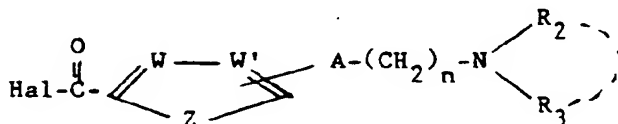
dans laquelle R_2 et R_3 ont la même signification que précédemment, la réaction ayant lieu en présence d'un agent basique tel qu'un carbonate ou hydroxyde de métal alcalin ou un excès d'amine de formule VI ce qui fournit, sous forme de base libre, les composés désirés de formule I.

D- Dans le cas où T'' représente un groupement carbalkoxy, en traitant, à une température de 80 à 110°C, un dérivé d'indolizine de formule générale :



VII

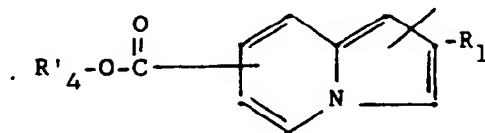
dans laquelle R_1 et R'_4 ont la même signification que précédemment, avec un halogénure de formule générale :



VIII

dans laquelle Hal, A, R_2 , R_3 , W, W', Z et n ont la même signification que précédemment, ce qui fournit, sous forme de base libre, les composés désirés de formule I.

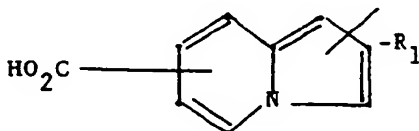
E- Dans le cas où T'' représente un groupement carboxy, en saponifiant un dérivé de carbalkoxy-indolizine de formule I dans laquelle Het représente un groupement de formule générale :



IX

dans laquelle R_1 et R'_4 ont la même signification que précédemment, au moyen d'un hydroxyde de métal alcalin, la saponification ayant lieu de préférence à la température de reflux du milieu et dans un solvant approprié tel qu'un alcool par exemple l'éthanol, pour obtenir, sous forme de base libre, les composés désirés de formule I.

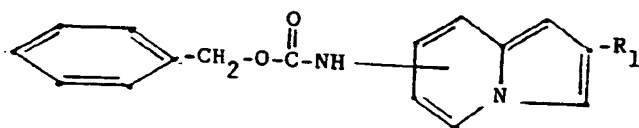
F- Dans le cas où T'' représente un groupement benzyloxycarbamoyle, en faisant réagir, dans un solvant approprié tel que l'acétone et à une température de 0 à +10°C, un dérivé de carboxy-indolizine de formule I dans laquelle Het représente un groupement :



X

dans laquelle R_1 a la même signification que précédemment avec le chloroformiate d'éthyle en présence d'un accepteur d'acide tel qu'une amine par exemple la triéthylamine, ensuite avec un azide de métal alcalin et finalement avec l'alcool benzylique, par exemple à une température de 90 à 110°C, pour obtenir, sous

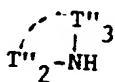
forme de base libre, les composés désirés de formule I.
 5 G- Dans le cas où T'' représente un groupement amino, en hydrogénant dans un solvant approprié tel qu'un alcool par exemple l'éthanol et en présence d'un catalyseur approprié tel que le platine ou le palladium, un dérivé benzyloxycarbamoyl-indolizine de formule I dans laquelle Het représente un groupement de formule :



XI

dans laquelle R_1 a la même signification que précédemment, pour obtenir sous forme de base libre, les composés désirés de formule I.

15 H- Dans le cas où T'' représente un groupement carboxamido substitué ou non, en chauffant à une température de 90 à 110°C et dans un solvant approprié tel qu'un alcool, un composé de formule I dans laquelle Het représente un groupement de formule X, avec un composé de formule générale :



XII

dans laquelle T''_2 et T''_3 ont la même signification que précédemment, ce qui fournit, sous forme de base libre, les composés désirés de formule I.

30 II - Les composés de formule I dans laquelle Y représente un groupement



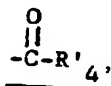
-CH- peuvent être obtenus :

35 a) Lorsque R_5 représente l'hydrogène, en réduisant, au moyen d'un borohydrure de métal alcalin tel que le borohydrure de sodium et dans un solvant approprié tel qu'un alcool ou un éther, un composé de formule I dans laquelle Y représente un groupement



40 ce qui fournit sous forme de base libre, les composés désirés de formule I.

45 b) Lorsque R_5 représente un radical R'_4 ou un radical acyle de formule



50 en faisant réagir l'alcool secondaire ainsi formé, c'est-à-dire un composé de formule I dans laquelle Y représente un groupement



soit avec un alcoolate de métal alcalin, puis avec un halogénure de formule générale :



dans laquelle Hal et R'_4 ont la même signification que précédemment

soit avec un halogénure d'acyle de formule générale :



dans laquelle Hal et R'_4 ont la même signification que précédemment, la réaction ayant lieu en présence d'un accepteur d'acide telle que la pyridine, de manière à obtenir, sous forme de base libre, les composés désirés de formule I.

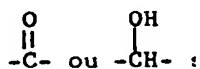
Selon la structure du composé de départ, des mélanges de composés peuvent être obtenus lors de la réduction. Ces produits peuvent être séparés de leur mélange selon des techniques classiques par exemple par chromatographie d'élution.

III - Les composés de formule I dans laquelle Y représente un groupement $-\text{CH}_2-$ peuvent être préparés, préférentiellement, en réduisant au moyen d'un borohydrure de métal alcalin tel que le borohydrure de sodium, en présence d'acide trifluoroacétique et dans un solvant approprié tel qu'un alcool, un éther ou un hydrocarbure halogéné, un composé de formule I dans laquelle Y représente un groupement



ce qui fournit, sous forme de base libre, les composés désirés de formule I.

Généralement, la réduction des composés de formule I dans laquelle Y représente un groupement



s'effectue à une température de l'ordre de -10° à $+10^\circ\text{C}$, de préférence à 0°C .

Des variantes aux procédés décrits précédemment peuvent être utilisés pour la préparation de certains composés de formule I essentiellement des composés de formule I dans laquelle Y représente un groupement

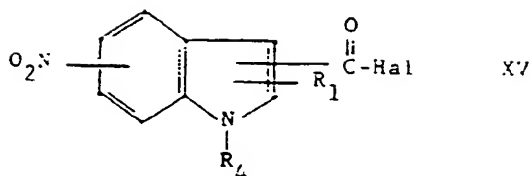


A titre d'exemple, on a décrit de tels procédés ci-après :

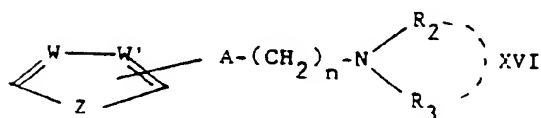
I- Lorsque T' représente un groupement nitro et Y représente un groupement



a) on condense, en présence d'un acide de Lewis tel que le chlorure d'aluminium ou le chlorure stannique, un halogénure d'acyle de formule générale :



10 dans laquelle R_1 , R_4 et Hal ont la même signification que précédemment, avec une amine de formule générale :

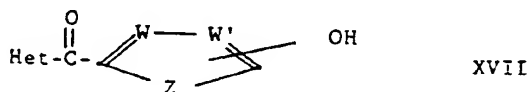


20 dans laquelle A, R_2 , R_3 , W, W', Z et n ont la même signification que précédemment, ce qui fournit, sous forme de base libre, les composés désirés de formule I.

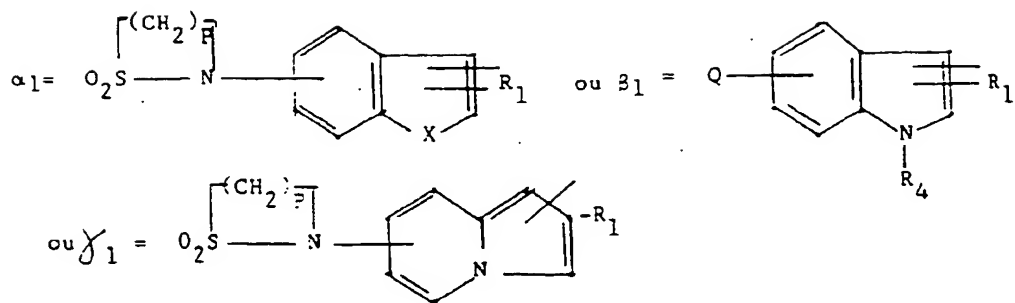
25 II- Lorsque T' représente un groupement nitro ou lorsque T, T' ou T'' représente un groupement



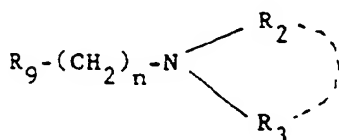
et A représente -O-, on condense à une température de l'ordre de 90 à 110°C et dans un solvant approprié, par exemple un solvant polaire tel que le N,N-diméthylformamide, une cétone de formule générale :



45 dans laquelle W, W' et Z ont la même signification que précédemment et Het représente un groupement de formule générale :



15 dans laquelle Q, R₁, R₄, X et p ont la même signification que précédemment, avec un composé de formule générale :



XVIII

25 dans laquelle R₂, R₃ et n ont la même signification que précédemment et R₉ représente un atome d'halogène, un radical alkylsulfonyloxy en C₁-C₄ ou arylsulfonyloxy en C₆-C₁₀, ce qui fournit, sous forme de base libre, les composés désirés de formule I.

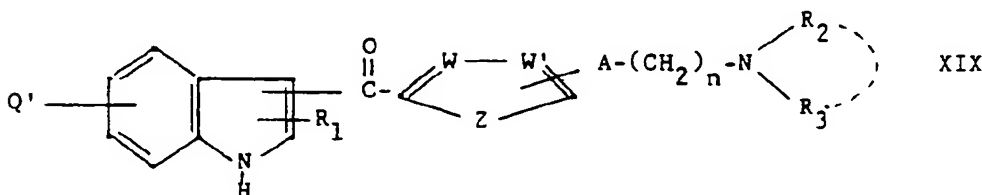
III- Lorsque T' représente l'hydrogène, un groupement nitro ou un groupement



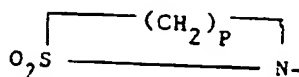
35 R₄ représente un groupement -SO₂R' et Y représente un groupement



on traite dans un solvant approprié tel qu'un solvant polaire par exemple le N,N-diméthylformamide et en présence d'un agent basique tel qu'un hydruide de métal alcalin ou un alcoolate de métal alcalin, un dérivé d'indole de formule générale :



55 dans laquelle A, R₁, R₂, R₃, W, W', Z et n ont la même signification que précédemment et Q' représente l'hydrogène, un groupement nitro ou un groupement

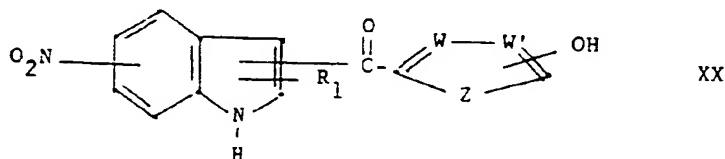


tel que défini précédemment, avec un halogénure de formule III ou IIIa, ce qui fournit, sous forme de base libre, les composés désirés de formule I.

IV- Lorsque T' représente un groupement nitro, Y représente un groupement



A représente -O-, R₂, R₃, R₄ et R'₄ sont identiques et m et n sont identiques, on fait réagir, en présence d'un agent basique tel qu'un carbonate ou hydroxyde de métal alcalin, un dérivé cétonique de formule générale:



dans laquelle, R₁, W, W' et Z ont la même signification que précédemment avec un composé de formule XVIII, ce qui fournit, sous forme de base libre, les composés désirés de formule I.

V- Lorsque T, T' ou T'' représente un groupement -NH-SO₂R', on traite dans un solvant approprié tel qu'un alcool, par exemple l'éthanol, un composé de formule I dans laquelle T, T' ou T'' représente un groupement -N(SO₂R')₂ avec un hydroxyde de métal alcalin, ce qui fournit, sous forme de base libre, les composés désirés de formule I.

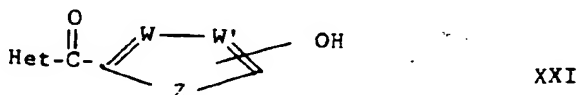
VI- Lorsque T ou T' représente un groupement



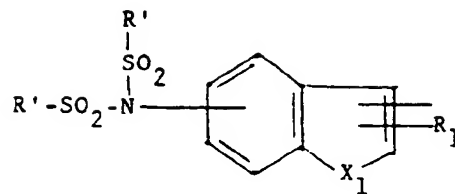
dans lequel R et R_a sont identiques et représentent chacun un groupement -SO₂R', Y représente un groupement



et A représente un groupement -O-, on fait réagir en présence d'un agent basique tel qu'un carbonate ou hydroxyde de métal alcalin et à la température de reflux du milieu, un composé de formule générale :



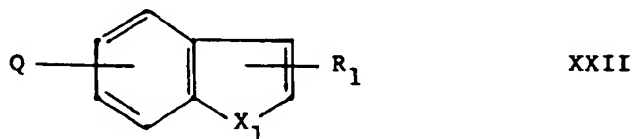
dans laquelle W, W' et Z ont la même signification que précédemment et Het représente un groupement :



10 dans lequel R', R₁ et X₁ ont la même signification que précédemment, avec un composé de formule XVIII, ce qui fournit, sous forme de base libre, les composés désirés de formule I.

Les composés de formule I obtenus sous forme de base libre selon l'une ou l'autre des méthodes décrites ci-dessus, peuvent ensuite être transformés en sels pharmaceutiquement acceptables par réaction avec un acide organique ou inorganique approprié par exemple l'acide oxalique, maléique, fumarique, méthanesulfonique, benzoïque, ascorbique, pamoïque, succinique, hexamique, bisméthylènealicyclique, éthanedisulfonique, acétique, propionique, tartrique, salicylique, citrique, gluconique, lactique, malique, cinnamique, mandélique, citraconique, aspartique, palmitique, stéarique, itaconique, glycolique, p-aminobenzoïque, glutamique, benzènesulfonique, p-toluènesulfonique, théophylline acétique ou avec la lysine ou l'histidine.

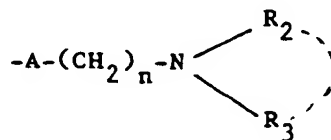
20 Les composés de formule II ainsi que les composés de formule V et XVII dans lesquelles Het représente un groupement α₁ ou β₁ peuvent être préparés au départ d'un composé de formule générale :



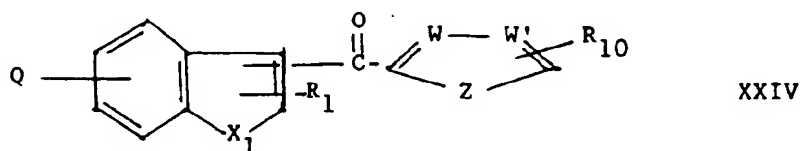
30 dans laquelle Q, R₁ et X₁ ont la même signification que précédemment, par réaction, éventuellement en présence d'un acide de Lewis, avec un halogénure de formule générale :



40 dans laquelle W, W', Z et Hal ont la même signification que précédemment et R₁₀ représente un radical -OCH₃, -A-(CH₂)_n-Hal ou

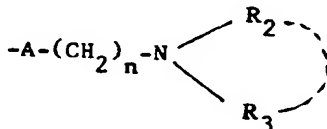


50 dans lequel A, R₂, R₃, Hal et n ont la même signification que précédemment, de manière à obtenir une cétone de formule générale :

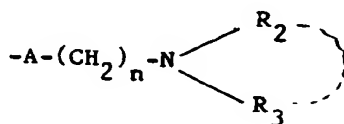


dans laquelle Q, R₁, R₁₀, X₁, W, W', et Z ont la même signification que précédemment.

Généralement, la réaction s'effectue en présence d'un acide de Lewis tel que le chlorure d'aluminium, le chlorure stannique ou le trifluorométhanesulfonate d'argent. Dans certains cas, cette réaction peut être accomplie sans l'aide de catalyseur notamment lors de la mise en oeuvre d'un composé de formule XXIII dans laquelle R₁₀ représente un radical



Les cétones de formule XXIV dans laquelle Q représente le groupement nitro et dans laquelle R₁₀ représente un groupement



sont des composés de formule II tandis que celles dans laquelle R₁₀ représente un groupement -A-(CH₂)_n-Hal sont en fait des composés de formule V.

Les cétones de formule XXIV dans laquelle R₁₀ représente un radical -OCH₃ ou -A-(CH₂)_n-Hal peuvent être mises en oeuvre de la manière suivante:

a) lorsque R₁₀ représente un groupement -OCH₃, on provoque une O-déméthylation en présence d'un agent approprié tel que le chlorhydrate de pyridine, le tribromure de bore ou le chlorure d'aluminium pour obtenir un dérivé cétonique correspondant notamment à la formule XVII dans laquelle Het représente un groupement de formule α₁ ou β₁ ou de formule XX, que l'on condense ensuite en présence d'un agent basique tel qu'un carbonate ou hydroxyde de métal alcalin :

- soit, avec une amine de formule XVIII, pour obtenir les composés de formule II dans laquelle A représente -O-

- soit, avec un dihalogénoalkane de formule générale :



dans laquelle Hal et n ont la même signification que précédemment pour obtenir un composé de formule V dans laquelle A représente -O-, puis avec une amine de formule VI, la réaction ayant lieu en présence d'un agent basique tel qu'un carbonate ou hydroxyde de métal alcalin ou un excès d'amine de formule VI, ce qui fournit les composés de formule II dans laquelle A représente -O-.

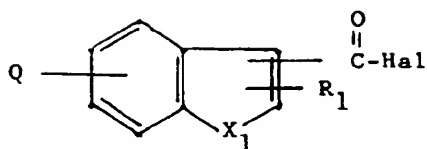
b) lorsque R₁₀ représente un groupement -A-(CH₂)_n-Hal, on condense une amine de formule VI, ce qui fournit les composés de formule II dans laquelle A représente -O-, -S- ou



Selon une variante, on peut obtenir les composés de formule XVII ou XX par réaction directe entre un composé de formule XXII et un halogénure de formule XXIII dans laquelle R₁₀ représente un groupement -OCH₃ et ce, en présence d'un excès de chlorure d'aluminium.

D'une autre manière, les composés de formule XXIV dans laquelle R₁₀ représente un groupement -OCH₃ peuvent être obtenus au départ de composés de formule XXII par mise en oeuvre des différentes étapes suivantes :

a) acétylation au moyen d'anhydride acétique en présence de chlorure d'aluminium, puis bromation en présence d'un hydroxyde de métal alcalin de manière à former un dérivé d'acide carboxylique selon la méthode décrite dans Monatshefte für Chemie 101, pp 1806-1816 (1970), dérivé d'acide carboxylique que l'on fait ensuite réagir avec le chlorure de thionyle, ce qui fournit les chlorures d'acyle de formule générale :



XXVI.

dans laquelle Q, R₁, X₁ et Hal ont la même signification que précédemment,

b) condensation du chlorure d'acyle ainsi formé, en présence d'un acide de Lewis tel que le chlorure d'aluminium ou le chlorure stannique, avec une amine de formule générale :



XXVII

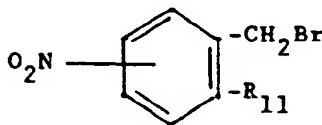
dans laquelle W, W' et Z ont la même signification que précédemment, ce qui fournit les composés désirés de formule XXIV.

Toutefois, lorsqu'on utilise un excès de chlorure d'aluminium dans l'étape b) précédente, on provoque également une O-déméthylation donnant naissance aux composés de formule XVII ou XX.

Les composés de formule XXVI ci-dessus englobent notamment des composés de formule XV précédemment citée.

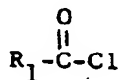
Quant aux composés de formule XXII dans laquelle Q représente un groupement nitro, ceux-ci ont été décrits par exemple dans les brevets US N° 3.452.033 ou 4.024.273, dans J. Org. chem. 28 p 2262 (1963), chem. Abst. 99, 212380, 87, 152014 ou 83, 9985, dans Ann. chem. (Rome), 55, p. 1028 (1965) ou dans J.A.C.S. 75 - 1877 (1953).

Généralement, ces composés peuvent être obtenus à partir d'un bromobenzyle de formule générale :



XXVIII

dans laquelle R₁₁ représente un radical -OH, -SH ou -NH₂, que l'on fait réagir avec la triphénylphosphine puis cyclise au moyen d'un chlorure d'acyle de formule générale :



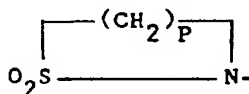
XXIX

dans laquelle R₁ a la même signification que précédemment.

Ce procédé est notamment appliqué dans le cas où R₁₁ représente un radical -OH.

D'une autre manière, on peut également obtenir les composés de formule XXII dans laquelle X₁ représente -S-, en faisant réagir un chloro-2 nitro-benzaldéhyde avec le sulfure de sodium puis avec une chlorocétone puis en réduisant le groupement cétone du composé cétonique ainsi formé, de manière à obtenir un alkyl-2 nitro-benzothiophène.

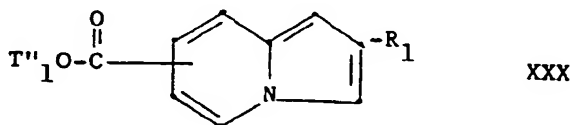
Les composés de formule XXII dans laquelle Q représente un groupement



peuvent être préparés par hydrogénation catalytique par exemple en présence d'oxyde de platine, d'un composé de formule XXII dans laquelle Q représente le groupement nitro, puis réaction du dérivé amino ainsi

formé, avec une alkane sultone, ce qui fournit un dérivé aminoalkylsulfonate que l'on cyclise avec du pentachlorure de phosphore de manière à obtenir les composés désirés.

Les composés de formule V dans laquelle Het représente un groupement γ 1 peuvent être préparés au départ d'un dérivé d'indolizine de formule générale :



dans laquelle R_1 et T'' ont la même signification que précédemment, par mise en oeuvre des étapes suivantes :

a) saponification au moyen d'un hydroxyde de métal alcalin pour obtenir un dérivé de carboxy-indolizine
b) réaction du dérivé de carboxy-indolizine avec le chloroformiate d'éthyle en présence d'une amine, ensuite avec un azide de métal alcalin et finalement avec l'alcool benzylique pour obtenir un dérivé de benzyloxycarbamoyl-indolizine

c) hydrogénation de ce dérivé benzylique en présence d'un catalyseur tel que le platine, ce qui fournit un dérivé d'amino-indolizine

d) réaction du dérivé amino avec une alkane sultone et cyclisation avec du pentachlorure de phosphore

e) condensation en présence d'un acide de Lewis tel que le chlorure d'aluminium, avec un halogénure de formule XXIII dans laquelle :

1) R_{10} représente un radical $-A-(CH_2)_n-Hal$, pour obtenir les composés requis de formule V

2) R_{10} représente un radical OCH_3 , pour obtenir un composé que l'on O-déméthyle au moyen de chlorhydrate de pyridine, de tribromure de bore ou de chlorure d'aluminium, pour obtenir les composés requis de formule XVII.

Quant aux composés de formule XXX et VII, ceux-ci peuvent être obtenus par réaction d'un ester de méthyl-2 pyridine avec une bromoalkanone pour obtenir un dérivé de pyridinium que l'on cyclise en présence de triéthylamine.

Les amines de formules XVI et XXVII sont des produits connus pour la plupart puisque décrits dans le brevet US No. 4.831.054. Généralement, ces composés de formules XVI et XXVII peuvent être préparés en faisant réagir en présence d'un agent basique tel qu'un carbonate ou un hydroxyde de métal alcalin, un composé de formule générale :



dans laquelle W, W' et Z ont la même signification que précédemment et A' représente -OH, -SH ou -NH₂, avec un composé de formule générale :



dans laquelle R_2 , R_3 et n ont la même signification que précédemment et R'_9 est tel que :

1) lorsque A' représente -OH ou -SH, R'_9 représente un atome d'halogène ou un radical alkylsulfonyloxy en C₁-C₄ ou arylsulfonyloxy en C₆-C₁₀

2) lorsque A' représente -NH₂, R'_9 représente un radical



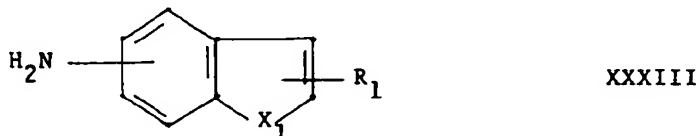
dans lequel R''_9 représente un atome d'halogène.

Les composés de formule XIX sont soit des composés de formule I ci-dessus, soit des composés ayant

été décrits dans Eur. J. Med. Chem. - chimica Therapeutica, 12, No. 5 pp. 483-487 (1977).

Ceux-ci peuvent être préparés par des méthodes connues notamment par application de méthodes analogues à celles décrites précédemment.

Les composés de formule XXI peuvent être obtenus à partir d'un composé amino de formule générale :



dans laquelle R_1 et X_1 ont la même signification que précédemment, par mise en oeuvre du procédé suivant :

- a) réaction avec deux équivalents d'un composé de formule III ou IIIa en présence d'un accepteur d'acide telle qu'une amine par exemple la triéthylamine,
- b) condensation du dérivé bisulfonamido obtenu, avec un composé de formule XXIV dans laquelle R_{10} représente un groupement $-OCH_3$ et ce, en présence d'un acide de Lewis tel que le tétrachlorure d'étain,
- c) déméthylation au moyen d'un agent approprié tel que le tribromure de bore, pour obtenir les composés désirés de formule XXI.

Les composés de formule XXXIII peuvent être préparés par hydrogénation, en présence d'oxyde de platine ou de palladium, d'un dérivé de formule XXII dans laquelle Q représente un groupement nitro.

Quant aux composés de formules VI, VIII, XII, XXIII, XXV, XXVIII, XXXI ou XXXII il s'agit de composés connus. La plupart d'entre eux ont été publiés notamment dans les brevets US No. 4.024.273 ou No. 4.831.054, les demandes de brevet EP 0235.111 ou WO 90/02743 ou dans Eur. J. Med. chem. - chimica therapeutica 12, No. 5 pp. 483-487 (1977). Ces composés peuvent être tous préparés par des méthodes connues. A l'heure actuelle, il existe un intérêt incontestable à utiliser, comme moyens de prévention des arythmies cardiaques, les potentialités offertes par la conduction différée de l'influx électrique au niveau de la cellule cardiaque ou la prolongation de la période réfractaire.

Bien que de nombreux états physio-pathologiques prolongent la repolarisation de la cellule cardiaque et soient associés à une incidence réduite de fibrillation cardiaque, le concept du contrôle pharmacologique de troubles du rythme par l'augmentation du potentiel d'action est relativement nouveau.

Le potentiel d'action de la cellule myocardique représente en fait une modification du potentiel de repos de cette cellule qui, après avoir atteint de manière suffisamment rapide le potentiel seuil (-70 millivolts), initie une séquence d'altérations du potentiel de membrane.

Après passage de l'influx, le myocarde demeure transitoirement insensible à une nouvelle stimulation; pendant la période réfractaire absolue le myocarde est totalement inexcitable alors que pendant la période réfractaire relative, un stimulus suffisamment puissant peut entraîner une réponse lentement propagée. L'existence de ces périodes réfractaires conditionne l'unidirectionnalité de la propagation de l'influx.

Les caractéristiques du potentiel d'action déterminent celles de la conduction et des périodes réfractaires. Aussi, tout raccourcissement de la repolarisation est arythmogène par l'abréviation concomitante de la période réfractaire. Inversement, toute intervention allongeant uniformément le potentiel d'action produit un allongement de la période réfractaire absolue, ce qui diminue l'arythmogénicité.

En d'autres termes, si on diffère l'atteinte d'un niveau seuil du potentiel membranaire nécessaire pour générer un second potentiel d'action, en réponse à un stimulus, en interférant dans des processus qui normalement gouvernent la vitesse de repolarisation, les périodes réfractaires (période absolue et période efficace) du muscle cardiaque devraient être prolongées de manière correspondante ce qui devrait engendrer un mécanisme antiarythmique.

L'amiodarone ou n-butyl-2 [(diéthylamino-2 éthoxy)-4 diiodo-3,5 benzoyl]-3 benzofuranne est, à l'heure actuelle, l'un des rares agents anti-arythmiques commercialisés qui possède les propriétés explicitées précédemment.

Ce composé prolonge, en effet, le plateau de repolarisation sans modifier la vitesse de dépolarisation rapide. Son effet antiarythmique découle de l'allongement uniforme des potentiels d'action et des périodes réfractaires des cellules myocardiques.

En outre, l'amiodarone présente des propriétés antiadrénergiques de type α et β incomplètes. Ce composé peut donc être considéré, non comme un β -bloquant mais comme un adrénofreinateur, c'est-à-dire comme un antagoniste partiel des réactions adrénégiques α et β . Ces propriétés sont d'un bénéfice incontestable puisqu'il paraît souhaitable de ne pas rechercher des propriétés antagonistes α ou β complètes étant donné les effets secondaires qu'elles peuvent entraîner en clinique ("Bruxelles Médical", N° 9, septembre 1969, pages 543-

560).

On connaît déjà des dérivés de benzofuranne, benzothiophène, indole ou indolizine analogues à la structure chimique de l'amiodarone c'est-à-dire comportant en position 3 une chaîne dialkylamino- ou monoalkylaminoalkoxy-benzoyl : ces composés ont révélé, à des degrés divers, des propriétés actives sur le système cardiovasculaire.

A cet effet, on peut citer, par exemple, les brevets US Nos. 3.920.707 et 3.947.470, les demandes de brevet EP Nos. 338.746 et 360.784, les demandes de brevet PCT Nos. WO 89/02888, 89/02892 et 89/02893 ainsi que Eur. J. Med. chem. - chimica Therapeutica 12, N° 5 p. 483-487 (1977).

Or, il n'existe, apparemment, à l'heure actuelle, aucun dérivé de benzofuranne, benzothiophène ou indole connu comportant la chaîne dialkylamino- ou monoalkylamino-alkoxybenzoyl et substitué sur l'homocycle par un groupement amino lui-même substitué ou non.

Si le brevet US N° 3.947.470 couvre bien des dérivés azotés sur l'homocycle c'est-à-dire des dérivés comportant le groupement nitro, aucun produit de ce type ne peut être considéré comme ayant été réellement préparé et encore moins testé d'un point de vue pharmacologique.

Or, on a maintenant découvert de manière surprenante, dans le cadre de l'invention, que des dérivés de benzofuranne, benzothiophène, indole ou indolizine comportant une chaîne monoalkylamino- ou dialkylaminoalkoxybenzoyl ainsi que d'autres groupements fixés sur l'hétérocycle et notamment sur l'homocycle du benzofuranne, benzothiophène ou indole ou sur l'entité pyridinique de l'indolizine, présentent de remarquables propriétés pharmacologiques se traduisant notamment par une augmentation de la durée du potentiel d'action et des périodes réfractaires de la cellule cardiaque.

Ces propriétés se sont même révélées supérieures à celles enregistrées avec des dérivés connus ou avec des dérivés analogues comportant un substituant nitro sur l'homocycle.

En outre, on a pu mettre en évidence que des composés de l'invention présentent moins de possibilités d'effets secondaires que des composés connus analogues.

On sait notamment, que l'amiodarone provoque des phospholipidoses dans le poumon, avec pour conséquence la destruction de macrophages dans les alvéoles. Cette destruction se traduira, chez le patient soumis à un traitement à l'amiodarone, par l'apparition de complications pulmonaires, telle qu'insuffisance respiratoire, qui nécessitera l'arrêt du traitement.

D'autres composés connus tel que le n-butyl-2[(di-n-butylamino-3 propoxy-4 benzoyl)-3 benzofuranne, présentent également cet effet secondaire. Par exemple, on a pu mettre en évidence que ce composé à la dose de 139 mg/kg par voie orale pendant 14 jours provoque chez le rat une augmentation de 11,6% des phospholipides pulmonaires. Dans les mêmes conditions, à la dose de 100 mg/kg, l'amiodarone provoque une augmentation de 26,7% du taux de phospholipides également dans le poumon.

Par contre, les composés suivants de l'invention :

– n-butyl-2[(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 méthylsulfonamido-5 benzofuranne (Ex. 2)

– amino-5[(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 benzofuranne (Ex. 3)

ne modifient pas les taux de phospholipides pulmonaires respectivement aux doses de 116 mg/kg et 135 mg/kg.

Compte tenu de cette absence de lipidose pulmonaire et suite à d'autres tests pharmacologiques réalisés, le composé de l'invention qui a montré les meilleures potentialités comme agent antiadrénergique et antiarythmique est le n-butyl-2[(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 méthylsulfonamido-5 benzofuranne et ses sels pharmaceutiquement acceptables.

Les résultats de tests pharmacologiques effectués en vue de déterminer les propriétés des composés de l'invention sur le système cardiovasculaire sont répertoriés ci-dessous.

I - Effet sur la durée du potentiel d'action

L'effet des composés de l'invention sur la durée du potentiel d'action a été mis en évidence par mesure de l'effet d'une administration intraveineuse chez le rat "in vivo".

La technique suivante est utilisée.

On anesthésie des rats mâles Sprague-Dowley de 250 à 450g et on les fixe en position dorsale sur un portoir. Après avoir placé des électrodes bipolaires aux 4 membres pour l'enregistrement de l'électrocardiogramme on place le rat sous respiration artificielle. Après thoracotomie et rupture du péricarde, on applique une électrode à succion sur le cœur (en évitant les artères coronaires). celle-ci adhère instantanément par la force d'aspiration d'une trompe à vide à laquelle elle est reliée.

On enregistre alors simultanément le potentiel d'action ainsi que l'électrocardiogramme à la vitesse de 200 mm/sec avant l'administration d'un composé à tester ainsi qu'à différents temps (1, 3, 5 et 10 minutes) après l'administration en 30 secondes d'une dose d'un composé à tester.

Les résultats obtenus sont exprimés en % d'augmentation de la durée du potentiel d'action (D.P.A.) par rapport à la durée enregistrée avant l'administration du composé à étudier, cette durée étant mesurée à 90% de l'amplitude du potentiel d'action.

A titre d'exemple, les résultats suivants ont été obtenus, les composés de formule I étant sous forme de base ou de sel.

5

10

15

20

25

30

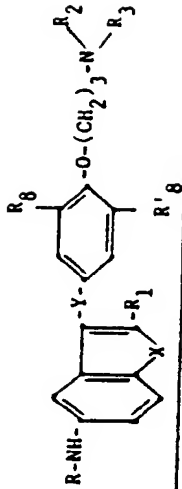
35

40

45

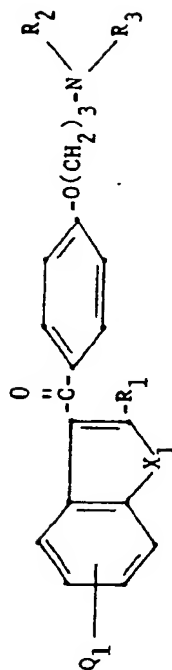
50

55

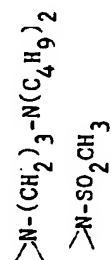


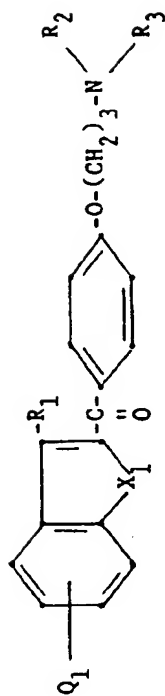
Y	X	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₈ et R' ₈	Dose (mg/kg)	↑ D.P.A.
O = C	O	CH ₃ SO ₂ -	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	H	10	60
O = C	O	CH ₃ SO ₂ -	n-C ₄ H ₉	H	-C(CH ₃) ₃	H	10	32
O = C	O	H	n-C ₄ H ₉	CH ₃		H	10	51
O = C	O	CH ₃ SO ₂ -	n-C ₄ H ₉	CH ₃		H	10	70
O = C	O	H	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	CH ₃	5	57
O = C	O	CF ₃ SO ₂ -	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	H	0,1	63


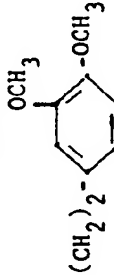

5	65	10	H	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	38
10	60	10	H	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	42
15	37	10	H	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	42
20	24	10	H	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	42
25	42	10	H	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	42
30	83	10	H	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	42
35	42	10	H	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	42
40							
45							
50							
55							

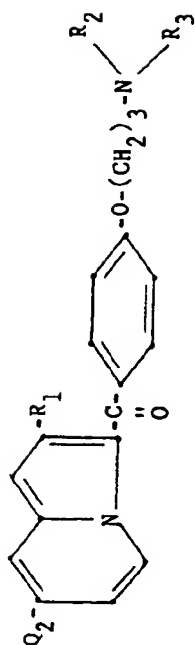


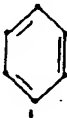

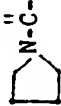
X_1	Q_1	R_1	R_2	R_3	Dose (mg/kg)	\uparrow D.P.A.
O	$(CH_3SO_2)_2N-7$	CH ₃	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	5	80
	NH ₂ -7	CH ₃	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	10	73
	CH ₃ SO ₂ N-7	CH ₃	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	10	140
O	O_2S-N-7	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	10	70
	NO ₂ -5	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	10	42
	H	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	10	77



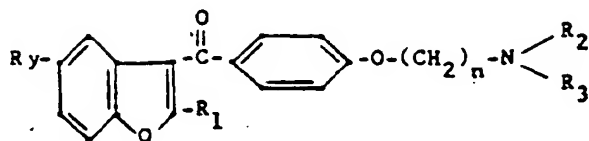


X_1	Q_1	R_1	R_2	R_3	Dose (mg/kg)	\uparrow D.P.A.
O	NH ₂ -5	CH ₃	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	10	77
S	NH ₂ -5	n-C ₄ H ₉	CH ₃	$-(CH_2)_2-$ 	10	35
S	CH ₃ SO ₂ -5	n-C ₄ H ₉	CH ₃	$-(CH_2)_2-$ 	10	33
	NO ₂ -5	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	10	64



Q_2	R_1	R_2	R_3	Dose (mg/kg)	\nearrow D.P.A.
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{C}-\text{O}-\text{C}- \\ \parallel \\ \text{O} \\ \text{HOC}- \end{array}$		$n\text{-C}_4\text{H}_9$	$n\text{-C}_4\text{H}_9$	10	52
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{HOC}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}-\text{NH}- \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	$n\text{-C}_4\text{H}_9$	$n\text{-C}_4\text{H}_9$	$n\text{-C}_4\text{H}_9$	1	13
	$n\text{-C}_4\text{H}_9$	$n\text{-C}_4\text{H}_9$	$n\text{-C}_4\text{H}_9$	10	22
NH_2	$n\text{-C}_4\text{H}_9$	$n\text{-C}_4\text{H}_9$	$n\text{-C}_4\text{H}_9$	10	53
CH_3SO_2-	$n\text{-C}_4\text{H}_9$	$n\text{-C}_4\text{H}_9$	$n\text{-C}_4\text{H}_9$	10	66
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3-\text{NH}-\text{C}- \end{array}$	$n\text{-C}_4\text{H}_9$	$n\text{-C}_4\text{H}_9$	$n\text{-C}_4\text{H}_9$	10	23
	$n\text{-C}_4\text{H}_9$	$n\text{-C}_4\text{H}_9$	$n\text{-C}_4\text{H}_9$	10	52

A titre de comparaison, on a obtenu les résultats suivants avec un composé connu :



R _y	R ₁	R ₂	R ₃	n	Dose(mg/kg)	↑ D.P.A.(%)
H	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	3	10	31

Ces résultats montrent la nette supériorité des composés de l'invention sur le composé connu et ce, en tant qu'agents capables d'augmenter la durée du potentiel d'action de la cellule myocardique.

II - Propriétés antiadrénergétiques

Le but de ce test est de déterminer la capacité des composés de l'invention de réduire l'augmentation de la pression sanguine induite par l'épinéphrine (effet anti-α) et l'accélération de la fréquence cardiaque induite par l'isoprénaline (effet anti-β) chez le chien préalablement anesthésié au pentobarbital et atropiné.

On détermine d'abord pour chaque chien la dose d'épinéphrine (entre 3 et 10 μg/kg) qui provoque une augmentation reproductible de la pression artérielle d'environ 133.10²Pa et la dose d'isoprénaline (1 à 2 μg/kg) qui provoque une augmentation reproductible de la fréquence cardiaque d'environ 70 battements/minute. On injecte alternativement toutes les dix minutes la dose d'épinéphrine et d'isoprénaline ainsi déterminée et après obtention de deux réponses de références successives, on administre une quantité du composé à étudier par voie intraveineuse.

- Effet anti-α

On enregistre le pourcentage de réduction de l'hypertension provoquée par le composé à étudier comparativement à l'hypertension de référence obtenue précédemment (environ 100 mm Hg).

- Effet anti-β

On enregistre le pourcentage de réduction de l'accélération de la fréquence cardiaque provoquée par le composé à étudier comparativement à la tachycardie de référence mesurée précédemment (environ 70 battements).

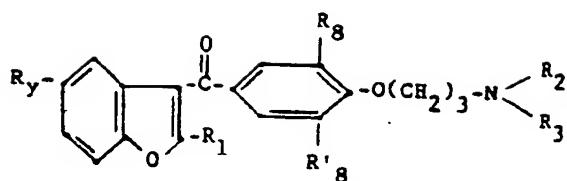
Dans les deux cas, on a exprimé les résultats de la réduction de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque comme suit :

+ pour une réduction < 50%

++ pour une réduction ≥ 50%

+++ pour une réduction sub-totale (réduction presque complète)

On a enregistré les résultats suivants :



R _y	R ₁	R ₂	R ₃	R ₈ et R' ₈	Dose (mg/kg)	Effet	
						anti-α	anti-β
CH ₃ SO ₂ NH-	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	H	10	+++	+++
CH ₃ SO ₂ NH-	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	CH ₃	{ 6,5 5	+++	+++
NH ₂	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	CH ₃		+++	+++
(CH ₃ SO ₂) ₂ N-	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	H	5	+++	++

A titre de comparaison, on a consigné ci-dessous des résultats obtenus avec des composés connus :

H	n-C ₄ H ₉	H	n-C ₄ H ₉	H	10	(+)	+
H	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	CH ₃	10	++	++

III - Toxicité

La toxicité des composés de l'invention s'est révélée compatible avec leur utilisation en thérapeutique.

Les compositions thérapeutiques selon l'invention peuvent être présentées sous toute forme convenant à l'administration en thérapie humaine ou vétérinaire. Pour ce qui concerne l'unité d'administration, celle-ci peut prendre la forme, par exemple, d'un comprimé, d'une dragée, d'une capsule, d'une gélule, d'une poudre, d'une suspension ou d'un sirop pour l'administration orale, d'un suppositoire pour l'administration rectale ou d'une solution ou suspension pour l'administration parentérale.

Les compositions thérapeutiques de l'invention pourront comprendre, par unité d'administration, par exemple de 50 à 500 mg en poids d'ingrédient actif pour l'administration orale, de 50 à 200 mg d'ingrédient actif pour l'administration rectale et de 50 à 150 mg d'ingrédient actif pour l'administration parentérale.

Suivant la voie d'administration choisie, les compositions thérapeutiques ou vétérinaires de l'invention seront préparées en associant au moins un des composés de formule I ou un sel d'addition non toxique de ce composé avec un excipient approprié, ce dernier pouvant être constitué par exemple d'au moins un ingrédient sélectionné parmi les substances suivantes : lactose, amidons, talc, stéarate de magnésium, polyvinylpyrrolidone, acide alginique, silice colloïdale, eau distillée, alcool benzylique ou agents édulcorants.

Les Exemples, non limitatifs suivants, illustrent la préparation des composés et compositions de l'invention :

EXEMPLE 1

Préparation de l'amino-5 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 benzofuranne (SR 33580)

a) Bromure d'hydroxy-2 nitro-5 benzyltriphénylphosphonium

On chauffe à reflux pendant 0,5 heure, 100g (0,43 mole) d'hydroxy-2 nitro-5 bromobenzyle et 113g (0,43 mole) de triphénylphosphine dans 1600ml de chloroforme. On laisse refroidir et on essore le précipité blanc formé. On évapore le filtrat à sec, sous vide, et on reprend au moyen de 500ml de toluène. On essore, on lave avec du toluène, on réunit les solides formés et on sèche sous vide à 50°C.

De cette manière, on obtient 210,5g de bromure d'hydroxy-2 nitro-5 benzyltriphénylphosphonium.
Rendement : 99,01%

b) n-Butyl-2 nitro-5 benzofuranne

5 On ajoute lentement, sous agitation, 113,5g (0,94 mole) de chlorure de pentanoyl à un mélange de 370g (0,75 mole) de bromure d'hydroxy-2 nitro-5 benzyltriphénylphosphonium et 120,2g (1,52 mole) de pyridine dans 700ml de chloroforme. On chauffe à reflux durant 2 heures. On ajoute 2800ml de toluène et on distille 1400ml de solvants. On ajoute alors 228g (2,28 moles) de triéthylamine et on chauffe durant 3 heures à reflux. On laisse
10 refroidir, onessore la triphénylphosphine-oxyde formée, on lave avec de l'acétate d'éthyle et on concentre le filtrat sous vide. On dissout, dans de l'acétonitrile, le résidu visqueux obtenu et on extrait, dans un appareil à extraction liquide-liquide, avec du pentane. On sèche sur sulfate de sodium, on filtre et on évapore à sec.

De cette manière, on obtient le n-butyl-2 nitro-5 benzofuranne sous forme brute.

Pureté [chromatographie liquide haute pression (CLHP)] : 97,9%

15 P.E. 120-123°C (0,02 mm Hg ou 2,66 Pa)

De la même manière que décrit précédemment, on a préparé les composés suivants :

Méthyl-2 nitro-5 benzofuranne

P.F. : 96°C (éther isopropylique)

Pureté (CLHP) : 100%

20 Ethyl-2 nitro-5 benzofuranne

P.F. : 86°C (isopropanol)

Pureté (CLHP) : 99,8%

n-Propyl-2 nitro-5 benzofuranne

P.F. : 38°C (isopropanol)

25 Pureté (CLHP) : 99%

Isopropyl-2 nitro-5 benzofuranne

P.F. : 73°C (éther isopropylique)

Pureté (CLHP) : 99,45%

Phényl-2 nitro-5 benzofuranne

30 P.F. : 159°C (éther isopropylique)

Pureté (CLHP) : 99,5%

c) n-Butyl-2 (méthoxy-4 benzoyl)-3 nitro-5 benzofuranne

35 A une solution de 44,5g (0,2 mole) de n-butyl-2 nitro-5 benzofuranne et de 44,3g (0,26 mole) de chlorure d'anisole dans 308ml de dichloréthane on ajoute, peu à peu, 59,8ml (0,50 mole) de tétrachlorure d'étain. On maintient la température à 23°C et on prolonge l'agitation pendant 24 heures. On verse sur 770ml d'eau glacée et on extrait avec 3 fois 150ml de dichloréthane. On lave à l'eau avec une solution d'hydrogénocarbonate de sodium à 5% et à nouveau à l'eau. On évapore à sec et on obtient ainsi un produit qui cristallise rapidement
40 [pureté en chromatographie liquide haute pression (CLHP) : 91,69%]. On cristallise dans 250ml d'isopropanol et on obtient ainsi 59g de n-butyl-2 (méthoxy-4 benzoyl)-3nitro-5 benzofuranne.

Rendement : 83,5%

Pureté (CLHP) : 96,39%

P.F. : 95°C

45 En suivant un procédé analogue au procédé précédent, on a préparé les composés suivants :

(Méthoxy-4 benzoyl)-3 méthyl-2 nitro-5 benzofuranne

P.F. : 167°C (méthyl éthyl cétone)

Pureté (CLHP) : 99,9%

Isopropyl-2 (méthoxy-4 benzoyl)-3 nitro-5 benzofuranne

50 Huileux

pureté (CLHP) : 99,6%

(Méthoxy-4 benzoyl)-3 nitro-5 phényl-2 benzofuranne

P.F. : 153°C (méthyl éthyl cétone)

Pureté (CLHP) : 99,8%

55 (Méthoxy-4 benzoyl)-3 éthyl-2 nitro-5 benzofuranne

P.F. : 130°C (méthanol)

Pureté (CLHP) : 99,5%

(Méthoxy-4 benzoyl)-3 nitro-5 propyl-2 benzofuranne

P.F. : 73°C (méthanol)

Pureté (CLHP) : 99,1%

(Méthoxy-4 benzoyl)-2 méthyl-3 nitro-5 benzofuranne

P.F. : 180°C

5 Pureté (CLHP) : 99,02%

(Méthoxy-4 benzoyl)-3 méthyl-2 nitro-7 benzofuranne

P.F. : 130-132°C

Pureté (CLHP) : 98,32%

(Méthoxy-4 benzoyl)-2 n-butyl-3 nitro-5 indole

10 P.F. : 142°C (heptane/acétate d'éthyle)

(Méthoxy-4 benzoyl)-2 n-butyl-3 méthyl-1 nitro-5 indole

P.F. : 102°C (éthanol)

(Méthoxy-4 benzoyl)-3 éthyl-2 méthyl-1 nitro-4 indole

P.F. : 136°C (heptane/isopropanol 6/4)

15

d) n-Butyl-2 (hydroxy-4 benzoyl)-3 nitro-5 benzofuranne

On chauffe à reflux pendant 20 heures, 69,7g (0,20 mole) de n-butyl-2 (méthoxy-4 benzoyl)-3 nitro-5 benzofuranne dans 510ml de dichloréthane en présence de 60g (0,45 mole) de chlorure d'aluminium. Après réaction, on laisse refroidir, on verse sur 510ml d'eau glacée, on essore, on lave la phase organique jusqu'à neutralité et on sèche le produit final sous vide à 50°C.

20

De cette manière, on obtient 61,2g de n-butyl-2 (hydroxy-4 benzoyl)-3 nitro-5 benzofuranne.

Rendement : 90,1%

Pureté (CLHP) : 99,19%

25 P.F. : 121°C

En suivant le même procédé que décrit ci-dessus, on a préparé les composés suivants :

(Hydroxy-4 benzoyl)-3 méthyl-2 nitro-5 benzofuranne

P.F. : 182°C (isopropanol)

Pureté (CLHP) : 99,7%

30 (Hydroxy-4 benzoyl)-3 isopropyl-2 nitro-5 benzofuranne

P.F. : 132°C

Pureté (CLHP) : 99,9%

(Hydroxy-4 benzoyl)-3 nitro-5 phényl-2 benzofuranne

P.F. : 207°C (chloroforme)

35 Pureté (CLHP) : 100%

Ethyl-2 (hydroxy-4 benzoyl)-3 nitro-5 benzofuranne

P.F. : 152°C (dichloréthane)

Pureté (CLHP) : 99,4%

(Hydroxy-4 benzoyl)-3 nitro-5 n-propyl-2 benzofuranne

40 P.F. : 119°C (toluène). Pureté (CLHP) : 98,8%

(Hydroxy-4 benzoyl)-2 méthyl-3 nitro-5 benzofuranne

P.F. : 235°C (méthanol)

Pureté (CLHP) : 96,19%

(Hydroxy-4 benzoyl)-3 méthyl-2 nitro-7 benzofuranne

45 P.F. : 201°C (méthyl éthyl cétone)

Pureté (CLHP) : 98,51%

e) n-Butyl-2[(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 nitro-5 benzofuranne

On agite pendant 0,5 heure un mélange constitué de 11,9g (0,035 mole) de n-butyl-2 (hydroxy-4 benzoyl)-3 nitro-5 benzofuranne et de 4,8g (0,035 mole) de carbonate de potassium dans 60ml de méthyl éthyl cétone. On ajoute alors 7,2g (0,035 mole) de chloro-1 di-n-butylamino-3 propane et on chauffe à reflux durant 20 heures. On laisse refroidir, on essore les sels formés, lave avec de la méthyl éthyl cétone et évapore à sec. On dissout le résidu dans 250ml d'éther éthylique et on lave 2 fois avec 500ml d'hydroxyde de sodium à 5%. On

55

lave à l'eau, sèche sur sulfate de sodium, essore et décolore avec du charbon actif. On filtre puis on évapore.

Rendement : 88,76%

Pureté (CLHP) : 98,25%

P.F. (oxalate) : 84°C (éther/isopropanol)

En suivant un procédé analogue à celui décrit ci-dessus, on a obtenu les composés suivants :

[(Di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 nitro-5 méthyl-2 benzofuranne.

5 P.F. : 63°C (éther isopropylique)

Pureté (CLHP) : 98,9%

[(Tertiobutylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 nitro-5 benzofuranne

P.F. (oxalate acide) : 244°C (acétone/méthanol)

[[N-Méthyl N-(diméthoxy-3,4 β-phénéthyl)amino-3 propoxy]-4 benzoyl]-3 nitro-5 n-butyl-2 benzofuranne

10 P.F. (oxalate acide) : 114°C (acétone)

[(Di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 éthyl-2 nitro-5 benzofuranne P.F. (chlorhydrate) : 139°C (acétate d'éthyle)

Pureté (CLHP) : 99,6%

[(Di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 nitro-5 n-propyl -2 benzofuranne

15 P.F. : 126°C (acétate d'éthyle). Pureté : 97,9%

n-Butyl-2 [(diéthylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 nitro-5 benzofuranne

P.F. (chlorhydrate) : 131°C (acétate d'éthyle)

Pureté (CLHP) : 98,4%

[(Di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 méthyl-2 nitro-7 benzofuranne

20 P.F. (toluènesulfonate) : 118°C (acétate d'éthyle)

Pureté (CLHP) : 99,44%

[(Di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-2 méthyl-3 nitro-5 benzofuranne

P.F. (fumarate acide) : 148°C (acétate d'éthyle)

Pureté (CLHP) : 99,8%

25 [(Di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 nitro-5 isopropyl-2 benzofuranne

Huile

Pureté (CLHP) : 99%

[(Di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 nitro-5 phényl-2 benzofuranne

P.F. : 95°C (éther isopropylique)

30 Pureté (CLHP) : 98,5%

f) Amino-5 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 benzofuranne

35 Dans un appareil à hydrogéner, on agite, sous pression de 3,4 atmosphères ($3,44 \times 10^5$ Pa) d'hydrogène, 20,4g (0,04 mole) de n-butyl-2 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 nitro-5 benzofuranne dans 200ml d'éthanol en présence de 0,6g d'oxyde de platine.

Lorsque la pression atteint 2,7 atm ($2,73 \times 10^5$ Pa), la réaction est terminée, ce qui nécessite environ 20 minutes.

40 De cette manière, on obtient l' amino-5 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 benzofuranne avec un rendement de 98,4%.

Pureté (CLHP) : 95,28%

EXEMPLE 2

45 Préparation du dioxalate d' amino-5 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 méthyl-2 benzofuranne

A une solution d' amino-5 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 méthyl-2 benzofuranne dans l'éther diéthylique, on ajoute une solution d'acide oxalique dans l'éther diéthylique. On filtre et on recristallise dans le méthanol.

50 De cette manière, on obtient le dioxalate d' amino-5 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 méthyl-2 benzofuranne.

P.F. : 136°C

Pureté (CLHP) : 99,3%

55

EXEMPLE 3**Préparation du chlorhydrate de n-butyl-2 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 méthylsulfonamido-5 benzofuranne (SR 33589B)****a) n-Butyl-2 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 méthylsulfonamido-5 benzofuranne**

A une solution de 68,3g (0,15 mole) d' amino-5 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 benzofuranne et de 23,6g (0,23 mole) de triéthylamine dans 750ml de dichloréthane, on ajoute, goutte à goutte, une solution de 17,6g (0,154 mole) de chlorure de méthanesulfonyle dans 375ml de dichloréthane. On agite durant 20h et on verse dans 500ml d'eau. On décante, on lave à l'eau et on évapore à sec. On purifie alors par chromatographie d'élution sur colonne de silice (éluant : acétate d'éthyle), le produit brut ainsi obtenu (79,5g; rendement brut : 100%).

De cette manière, on recueille 48g de n-butyl-2 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 méthylsulfonamido-5 benzofuranne purifié.

Rendement : 61,6%

Un traitement par l'hexane du produit ainsi obtenu a fourni une fraction de 44g à l'état cristallin (pureté par CLHP : 96,1%) et une fraction de 4g à l'état cristallin (pureté par CLHP : 99%)

P.F. : 65,3%

b) Chlorhydrate de n-butyl-2 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 méthylsulfonamido-5 benzofuranne

On dissout 2g de n-butyl-2 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 méthylsulfonamido-5 benzofuranne dans 40ml d'acétate d'éthyle anhydre.

Tout en agitant, on ajoute de l'éther chlorhydrique jusqu'à pH =3. Après quelques minutes, le chlorhydrate commence à précipiter. On le filtre après 0,75 heure, ce qui fournit 2,03g d'un produit blanc.

De cette manière, on recueille le chlorhydrate de n-butyl-2 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 méthylsulfonamido-5 benzofuranne.

P.F. : 143°C (acétone)

EXEMPLE 4**Préparation du dioxalate de l' amino-5 n-butyl-2 [(di-n-butylamino-2 éthoxy)-4 benzoyl]-3 benzofuranne****a) [(Bromo-2 éthoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 nitro-5 benzofuranne**

On agite pendant 0,5h un mélange constitué de 23,22g (0,06 mole) de n-butyl-2 (hydroxy-4 benzoyl)-3 nitro-5 benzofuranne et 10g (0,07 mole) de carbonate de potassium anhydre finement broyé dans 400ml de méthyl éthyl cétone. On ajoute alors 45g (0,24 mole) de dibromo-1,2 éthane et on chauffe à reflux pendant 6h. On laisse refroidir, filtre les sels minéraux, lave à l'acétone et évapore à sec sous vide. On purifie le produit brut obtenu, par chromatographie d'élution sur colonne de silice (éluant : toluène).

De cette manière, on obtient 15g de [(bromo-2 éthoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 nitro-5 benzofuranne après recristallisation dans le pentane.

Rendement : 56%

P.F. : 81°C

Pureté (CLHP) : 95,2%

En suivant le même procédé que celui décrit ci-dessus, on a préparé les composés suivants :

[(Bromo-5 pentoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 nitro-5 benzofuranne

P.F. : 55°C (pentane)

Pureté (CLHP) : 98%

[(Bromo-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 nitro-5 benzofuranne

Pureté (CLHP) : 91,28%

b) chlorhydrate de n-butyl-2 [(di-n-butylamino-2 éthoxy)-4 benzoyl]-3 nitro-5 benzofuranne

On chauffe à reflux pendant 3 jours un mélange constitué de 15g (0,0336 mole) de [(bromo-2 éthoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 nitro-5 benzofuranne, 17,3g (0,134 mole) de di-n-butylamine et 18,5g (0,134 mole) de car-

bonate de potassium anhydre dans 200ml de toluène. On laisse refroidir, verse dans l'eau et décante la phase organique. On extrait la phase aqueuse avec 3 fois 50ml de toluène; on réunit les phases organiques et on lave à l'eau. On sèche, sur sulfate de sodium, filtre et évapore à sec sous vide. On purifie alors par chromatographie d'élution sur colonne de silice (éluants : hexane/acétate d'éthyle 8/2) ce qui fournit 12,7g (rendement : 76,4%) de composé désiré sous forme basique. On forme le chlorhydrate dans l'éther éthylique et on recrystallise dans l'acétate d'éthyle.

De cette manière, on obtient le chlorhydrate de n-butyl-2 [(di-n-butylamino-2 éthoxy)-4 benzoyl]-3 nitro-5 benzofuranne

P.F. : 119,5°C

Pureté (CLHP) : 100%

En suivant un procédé analogue à celui décrit ci-dessus, on a obtenu les composés ci-dessous :

Oxalate acide de n-butyl-2 [(di-n-butylamino-5 pentoxy)-4 benzoyl]-3 nitro-5 benzofuranne

P.F. : 106,7°C (isopropanol)

Pureté (CLHP) : 99,6%

n-Butyl-2 [(n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 nitro-5 benzofuranne

Huile

Pureté (CLHP) : 97,8%

c) Dioxalate d'amino-5 n-butyl-2 [(di-n-butylamino-2 éthoxy)-4 benzoyl]-3 benzofuranne

Ce composé a été obtenu selon la méthode décrite à l'Exemple 1f.

P.F. : 155°C (isopropanol)

Pureté (CLHP) : 96%

EXEMPLE 5

Préparation du [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 bisméthylsulfonamido -5 éthyl-2 benzofuranne

A une solution de 10g (0,022 mole) d'amino-5 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 éthyl-2 benzofuranne et de 22,45g (0,22 mole) de triéthylamine dans 200ml de tétrachlorure de carbone, on ajoute, goutte à goutte, une solution de 7,56g (0,066 mole) de chlorure de méthanesulfonyle dans 40ml de tétrachlorure de carbone. On chauffe à reflux pendant 20h, verse sur un mélange de glace et d'eau puis décante la phase organique. On lave à l'eau, sèche sur sulfate de sodium, filtre et évapore à sec sous vide. On purifie alors par chromatographie d'élution sur colonne de silice (éluant : acétate d'éthyle) puis on recrystallise le produit brut obtenu dans l'heptane.

De cette manière, on obtient 8,4g de [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 bisméthylsulfonamido -5 éthyl-2 benzofuranne

Rendement : 63%

P.F. : 70°C

Pureté (CLHP) : 98,2%

EXEMPLE 6

Préparation du [(di-n-butylamino-2 éthoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 méthylsulfonamido-5 benzofuranne (SR 34488)

On agite pendant 4h un mélange constitué de 6,2g (0,01 mole) de [(di-n-butylamino-2 éthoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 bisméthylsulfonamido-5 benzofuranne et 8g (0,2 mole) d'hydroxyde de sodium dans 190ml d'éthanol. On verse alors dans un grand volume d'eau et on extrait avec 3 fois 50ml d'acétate d'éthyle. On lave à l'eau, sèche sur sulfate de sodium, filtre et évapore à sec sous vide. On purifie ensuite par chromatographie d'élution sur colonne de silice (éluant : acétate d'éthyle). On agite alors le produit obtenu, dans de l'heptane jusqu'à obtention de cristaux. De cette manière, on recueille 4g de [(di-n-butylamino-2 éthoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 méthylsulfonamido-5 benzofuranne après recrystallisation dans l'heptane.

Rendement : 74%

P.F. : 86°C

Pureté (CLHP) : 98,08%

EXEMPLE 7**Préparation du dioxalate de n-butyl-2 [(di-n-butylamino-3 propionamido)-4 benzoyl]-3 amino-5 benzofuranne (SR 34512A)****a) Acide (chloro-3 propionamido)-4 benzoïque**

Dans un ballon de 250 ml, on dissout 13,7g (0,1 mole) d'acide p-aminobenzoïque dans 100ml d'acide acétique à 10°C. Sous agitation et à 10°C, on additionne alors 9,5 ml (12,7g; 0,1 mole) de chlorure de chloro-3 propionyle. Après 1h d'agitation à 10°C, on introduit une solution aqueuse d'acétate de sodium (25g dans 100ml d'eau) et on filtre le mélange réactionnel. On lave à l'eau le solide blanc ainsi obtenu et on sèche.

De cette manière, on obtient 13,2g d'acide (chloro-3 propionamido)-4 benzoïque avec un rendement de 58%

P.F. : 225°C

En suivant le même procédé que celui décrit ci-dessus, on a préparé le composé suivant :

Acide (chloro-4 butyramido)-4 benzoïque

Rendement : 46%

P.F. : 220°C (décomposition)

b) chlorure de (chloro-3 propionamido)-4 benzoyl

Dans un ballon de 250ml, muni d'un tube réfrigérant et d'une garde à chlorure de calcium, on place, sous agitation et à reflux (70°C), un mélange de 13,2g (0,058 mole) d'acide (chloro-3 propionamido)-4 benzoïque dans 100ml de chlorure de thionyle. Après 0,5h, on évapore le chlorure de thionyle et on recristallise le produit brut réactionnel dans 200ml de toluène chaud. Après évaporation, on obtient 11,91g de chlorure de (chloro-3 propionamido)-4 benzoyl

Rendement : 83%

P.F. : 130°C

En suivant le même procédé que celui décrit ci-dessus, on a préparé le composé suivant :

Chlorure de (chloro-4 butyramido)-4 benzoyl

Rendement : 69%

P.F. : 100°C (décomposition)

c) [(Chloro-3 propionamido)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 nitro-5 benzofuranne

Dans un ballon de 500ml surmonté d'une garde à chlorure de calcium, on dissout 11,91g (0,048 mole) de chlorure de (chloro-3 propionamido)-4 benzoyl et 10,61g (0,048 mole) de nitro-5 butyl-2 benzofuranne dans 280ml de dichloro-1,2 éthane. Sous bonne agitation et à 0°C, on introduit alors 19,84g (0,149 mole) de chlorure d'aluminium. On place le mélange réactionnel sous agitation et à température ambiante pendant 5h puis on verse sur 1kg de glace pilée contenant 50ml d'acide chlorhydrique concentré. Après agitation, on extrait le produit formé avec 2 fois 250ml d'acétate d'éthyle. On réunit les phases organiques, sèche sur sulfate de sodium, filtre et évapore les solvants sous vide (1330 Pa). On récupère ainsi un solide brut pesant 19,7g que l'on recristallise dans 250ml de toluène chaud.

De cette manière, on obtient 10,9g de [(chloro-3 propionamido)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 nitro-5 benzofuranne

Rendement : 53%

En suivant le même procédé que celui décrit précédemment, on a préparé le composé suivant :

[(Chloro-4 butyramido)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 nitro-5 benzofuranne

Rendement : 77%

P.F. : environ 100°C (décomposition)

d) oxalate de n-butyl-2 [(di-n-butylamino-3 propionamido)-4 benzoyl]-3 nitro-5 benzofuranne

Dans un ballon de 100ml, surmonté d'un réfrigérant et d'une garde à chlorure de calcium, on dissout 10,9g (0,025 mole) de [(chloro-3 propionamido)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 nitro-5 benzofuranne dans 50ml de benzène sec à reflux.

On ajoute alors au mélange réactionnel 13ml soit 9,9g (0,076 mole) de di-n-butylamine. Après 5h de réaction, le mélange est refroidi et hydrolysé avec 200ml d'eau. On extrait avec 2 fois 100ml d'acétate d'éthyle puis on

sèche la phase organique sur sulfate de sodium. On filtre et évapore les solvants sous vide (1330 P a). On chromatographie le produit brut réactionnel sur 800g de silice (éluant : dichloréthane/méthanol 95/5) pour récupérer 13,31g de composé désiré (rendement : 100%) sous forme basique. On forme alors le sel oxalique dans 250ml d'éthanol absolu et on le récupère par filtration.

5 De cette manière, on obtient l'oxalate de n-butyl-2 [(di-n-butylamino-3 propionamido)-4 benzoyl]-3 nitro-5 benzofuranne

P.F. : 147°C (éthanol)

De la même manière que celle décrite précédemment, on a préparé le composé suivant :

Oxalate de n-butyl-2[(di-n-butylamino-4 butyramido)-4 benzoyl]-3 nitro-5 benzofuranne

10 P.F. : 105°C .

e) Dioxalate de n-butyl-2[(di-n-butylamino-3 propionamido)-4 benzoyl]-3 amino-5 benzofuranne

15 Dans un ballon de 250ml, on dissout 9,58g (0,018 mole) de n-butyl-2 [(di-n-butylamino-3 propionamido)-4 benzoyl]-3 nitro-5 benzofuranne sous forme basique, dans 100ml d'éthanol absolu. On y ajoute 0,958g de palladium à 5% sur charbon actif et on place le mélange réactionnel sous atmosphère d'hydrogène. On agite fortement pendant 5h et on filtre sur verre fritté. On traite alors la solution éthanolique ainsi récupérée, avec 3,24g (0,036 mole) d'acide oxalique de façon à former le dioxalate qui précipite. On filtre et on recristallise le sel dans 100ml d'éthanol chaud.

20 De cette manière, on obtient 8,43g de dioxalate de n-butyl-2 [(di-n-butylamino-3 propionamido)-4 benzoyl]-3 amino-5 benzofuranne

Rendement : 70%

P.F. : 145°C

25 EXEMPLE 8

Préparation de l'oxalate acide de N-{n-butyl-2[(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]3 benzofuryl-5}propane-1,3 sultame

30 a) Amino-5 n-butyl-2 benzofuranne

Dans un appareil d'hydrogénation, on agite, sous pression de 3,4 atm. (50 p.s.i.) d'hydrogène, 8,8g (0,04 mole) de n-butyl-2 nitro-5 benzofuranne dans 100ml d'éthanol en présence de 0,6g d'oxyde de platine. Lorsque la pression atteint 2,7 atm. (40 p.s.i.), la réaction est terminée, ce qui dure environ 20 min. On filtre le catalyseur et on évapore à sec sous vide pour obtenir 7,3g (rendement : 96,56%) d'un composé huileux brut.

De cette manière, on obtient l' amino-5 n-butyl-2 benzofuranne

b) (n-Butyl-2 benzofuryl)-5 ammonium-3 propane-1 sulfonate

40 On chauffe à reflux pendant 1h, 2,85g (0,015 mole) d' amino-5 n-butyl-2 benzofuranne et 1,85g (0,015 mole) de propane-1,3 sultone dans 500ml d'acétonitrile . Le produit attendu précipite en cours de réaction.

On laisse refroidir, essore, lave à l'éther éthylique et sèche sous vide pour fournir 2,9g de produit que l'on recristallise dans 450ml d'éthanol.

De cette manière, on obtient 1,6g de (n-butyl-2 benzofuryl-5 ammonium-3 propane-1 sulfonate.

45 Rendement : 34 %

P.F. : 250 - 253°C

c) (n-Butyl-2 benzofuryl-5) propane-1,3 sultame

50 On triture dans un mortier pendant 20 min, un mélange de 0,78 g (0,0025 mole) de (n-butyl-2 benzofuryl)-5 ammonium-3 propane-1 sulfonate avec 1,05 g (0,005 mole) de pentachlorure de phosphore. On dilue ensuite avec de l'eau glacée, triture, essore, lave à l'eau et sèche sous vide. De cette manière, on obtient 0,4 g de (n-butyl-2 benzofuryl-5) propane-1,3 sultame après recristallisation dans le cyclohexane.

55 Rendement : 54,5 %

P.F. : 84,5 - 86°C

d) N-[n-butyl-2(methoxy-4-benzoyl)-3-benzofuryl-5]propane-1,3 sultame

A une solution de 7,35 g (0,025 mole) de (n-butyl-2 benzofuryl-5) propane-1,3 sultame et de 5,55 g (0,0325 mole) de chlorure d'anisoyle dans 38 ml de dichloréthane, on ajoute, en 45 min., 16,25 g (0,0625 mole) de tétrachlorure d'étain. On continue l'agitation pendant 3h et on verse sur un mélange de glace et d'eau. On agite pendant 30 min., lave la phase organique avec 3 fois 50 ml d'eau, 1 fois avec 100 ml d'une solution d'hydrogénocarbonate de sodium saturée puis à nouveau avec 100 ml d'eau. Après évaporation, on obtient 9 g de produit que l'on purifie par chromatographie d'élution sur silice avec du chloroforme comme éluant. De cette manière, on obtient 6 g de N-[n-butyl-2(méthoxy-4 benzoyl)-3 benzofuryl-5] propane-1,3 sultame après recristallisation dans l'éthanol.

Rendement : 56,1 %

P.F. : 104 - 107°C

e) N-[n-Butyl-2(hydroxy-4 benzoyl)-3 benzofuryl-5]- propane-1,3 sultame

On chauffe à reflux pendant 4 h, 2,15 g (0,005 mole) de N-(n-butyl-2 méthoxy-4 benzofuryl-5) propane-1,3 sultame dans 33 ml de dichloréthane en présence de 2,66 g (0,02 mole) de chlorure d'aluminium. On laisse refroidir et on verse sur un mélange de glace et d'eau. On extrait la phase organique avec 3 fois 20 ml d'hydroxyde de sodium à 5 % puis on extrait cette solution avec 2 fois 25 ml de dichlorométhane. On acidifie avec de l'acide chlorhydrique concentré et on laisse la solution acide sous agitation jusqu'à cristallisation. Onessore, lave à l'eau et sèche sous vide. De cette manière, on obtient 1,8 g de N-[n-butyl-2(hydroxy-4 benzoyl)-3 benzofuryl-5] propane-1,3 sultame.

Rendement : 86,9 %

P.F. : 79 - 84 ° C

f) Oxalate acide de N-{n-butyl-2 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 benzofuryl-5} propane-1,3 sultame

Ce composé a été obtenu selon la méthode décrite à l'Exemple 1 e

P.F. : 75 °C (isopropanol)

EXEMPLE 9

Fumarate acide de n-butyl-2 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 phényl] hydroxyméthyl)-3 méthylsulfonamido-5 benzofuranne (SR 34173 A)

Dans un ballon de 5 l refroidi à 0° C, on introduit 53,1 g (0,0954 mole) de n-butyl-2 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 méthylsulfonamido-5 benzofuranne, 2,5 l de tétrahydrofuranne et 285 ml de méthanol. On ajoute alors, par portions, 5,7 g (0,152 mole) de borohydrure de sodium. Lorsque l'addition est terminée, on agite encore durant 2 heures. On contrôle par chromatographie sur couche mince (CCM) la disparition du produit carbonylé de départ et on ajoute au milieu réactionnel 930 ml d'eau et 930 ml de dichlorométhane. On décante la phase organique et on extrait la phase aqueuse avec 2 fois 400 ml de dichlorométhane. On réunit les phases organiques, on les lave à l'eau et on sèche sur sulfate de sodium. On filtre et on évapore à sec sous vide. On ajoute de l'éther isopropylique au résidu obtenu et on chauffe. On filtre à chaud un produit insoluble peu important et on laisse cristalliser pour obtenir le produit attendu sous forme basique. on reprend dans l'éther et on forme le fumarate par addition d'acide fumarique dans l'éther.

De cette manière, on recueille le fumarate acide de n-butyl-2 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 phényl] hydroxyméthyl)-3 méthylsulfonamido-5 benzofuranne.

Rendement : 52,5 %.

P.F. : 94 ° C.

EXEMPLE 10

n-Butyl-2 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzyl]-3 méthylsulfonamido-5 benzofuranne (SR 34162)

Dans un ballon de 500 ml, refroidi à 0°C, on introduit, sous courant d'azote, 100 ml d'acide trifluoroacétique. On ajoute alors, par portions, 0,6 g (0,016 mole) de borohydrure de sodium. on agite pendant 0,5 h à 0°C et on ajoute, goutte à goutte, une solution de 5,58 g (0,01 mole) de n-butyl-2 [(di-

n-butylamino-3 propoxy)-4 phényl] hydroxyméthyl)-3 méthylsulfonamido-5 benzofuranne dissout dans 500 ml de dichlorométhane. Lorsque l'addition est terminée, on agite encore durant 40 min. à 0°C puis on détruit l'excès de borohydrure de sodium au moyen de 5 ml d'eau. On évapore à sec sous vide et on ajoute au résidu 250 ml d'eau et 250 ml de dichlorométhane. On sépare la phase organique. On lave avec une solution à 2,5 % de NaOH puis avec de l'eau et on sèche sur sulfate de sodium. On filtre et on évapore à sec sous vide. On purifie par chromatographie d'élution sur silice avec un mélange dichlorométhane/méthanol 85/15. On agite alors avec de l'hexane le produit cristallin obtenu et on filtre.

De cette manière, on obtient le n-butyl-2 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzyl] -3 méthylsulfonamido-5 benzofuranne avec un rendement de 66,7 %.

Pureté (CLHP) : 97, 1 %.

EXEMPLE 11

Préparation du dioxalate d'amino-5[(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl] -3 éthyl-2 benzothiophène (SR 34407 A)

a) Acétyl-2 nitro-5 benzothiophène

On porte à 50°C, une solution de 18,4 g (0,1 mole) de chloro-2 nitro-5 benzaldéhyde dans 80 ml d'éthanol. Sous bonne agitation, on ajoute un mélange de 12 g de sulfure de sodium (Na_2S , 9 H_2O) et 1,6 g de soufre. On poursuit le chauffage à 50°C pendant 0,5 h et l'on enregistre un précipité jaune. On refroidit à 20°C et on ajoute une solution de 6 g d'hydroxyde de sodium et 6 g de sulfure de sodium dans 40 ml d'eau. On poursuit l'agitation à cette température pendant 0,5 h pour obtenir une solution rouge de nitro-5 thio-2 benzaldéhyde. On refroidit à 10°C au moyen d'un bain de glace et ajoute 9,2 g (0,1 mole) de chloracétone. On poursuit l'agitation à la température ambiante pendant 2 h puis on verse dans 200 ml d'eau. On neutralise avec de l'acide acétique et filtre le précipité brun ainsi formé. On sèche sous vide à la température de 50°C, ce qui fournit 21 g d'acétyl-2 nitro-5 benzothiophène que l'on purifie par chromatographie sur colonne de silice (éluant : dichloréthane/heptane 9/1).

P.F. : 103°C

Rendement : 85 %.

b) Ethyl-2 nitro-5 benzothiophène

On refroidit, au moyen d'un bain de glace/chlorure de sodium à 0°C, une solution de 22,6 g (0,195 mole) de triéthylamine dans 50 ml de dichlorométhane. On introduit ensuite du trifluorure de bore jusqu'à saturation du milieu (environ 25 g). En maintenant la température à 0°C, on ajoute une solution de 14,4 g (0,065 mole) d'acétyl-2 nitro-5 benzothiophène dans 50 ml de dichlorométhane. On poursuit l'agitation à la température de 0°C pendant 0,5 h en maintenant un très léger courant de trifluorure de bore. On décompose le complexe formé avec une solution saturée de chlorure de sodium, lave trois fois la fraction organique avec une solution de chlorure de sodium et sèche sur du sulfate de sodium anhydre. On filtre et évapore le solvant à l'évaporateur rotatif. De cette manière, on obtient 16,6 g d'éthyl-2 nitro-5 benzothiophène sous forme d'un solide jaune, que l'on purifie par chromatographie sur colonne de silice (éluant : heptane/acétate d'éthyle 9/1).

P.F. : 55°C

Rendement : 61,9 %.

c) (Méthoxy-4 benzoyl)-3 éthyl-2 nitro-5 benzothiophène

On dissout 9 g (0,0434 mole) d'éthyl-2 nitro-5 benzothiophène dans 300 ml de dichloréthane. On refroidit la solution à 0°C au moyen d'un bain de glace/chlorure de sodium. On ajoute alors, par portions 28,9 g (0,217 mole) de chlorure d'aluminium puis, goutte à goutte, 7,5 g (0,0434 mole) de chlorure d'anisole dans 100 ml de dichloréthane. On agite à la température ambiante pendant 3 h, verse sur de la glace et lave deux fois la fraction organique avec de l'eau. On sèche sur sulfate de sodium anhydre, filtre et évapore le solvant à l'évaporateur rotatif.

De cette manière on obtient 17 g de (méthoxy-4 benzoyl)-3 éthyl-2 nitro-5 benzothiophène que l'on purifie par chromatographie sur colonne de silice (éluant : heptane/acétate d'éthyle 7/3).

P.F. : 103°C.

Rendement : 60,1 %.

d) (Hydroxy-4 benzoyl)-3 éthyl-2 nitro-5 benzothiophène

On chauffe à 185°C pendant 2,5 h un mélange de 7,7 g (0,0225 mole) de (méthoxy-4 benzoyl)-3 éthyl-2 nitro-5 benzothiophène et 35 g de chlorhydrate de pyridine. On refroidit et reprend avec 100 ml d'eau. On filtre, lave à l'eau le produit sur filtre et sèche sous vide à la température de 50°C. Après purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant : heptane/ acétate d'éthyle 6/4), on obtient 5,6 g d' (hydroxy-4 benzoyl)-3 éthyl-2 nitro-5 benzothiophène.

P.F. : 210°C

Rendement : 76 %

e) Oxalate acide de [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl] -3 éthyl-2 nitro-5 benzothiophène

Ce composé a été obtenu selon la méthode décrite à l'Exemple 1e.

P.F. : environ 86°C (éther diéthylique)

De manière analogue, on a préparé le composé suivant : Chlorhydrate de [N-méthyl N-(diméthoxy-3,4 β phénéthyl) amino-3 propoxy-4 benzoyl] -3 éthyl-2 nitro-5 benzothiophène.

P.F. : 168°C (acétate d'éthyle/isopropanol 8/1)

f) Dioxalate d' amino-5 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 éthyl-2 benzothiophène

Ce composé a été obtenu selon la méthode décrite aux Exemples 1f et 2.

P.F. : 136°C (acétate d'éthyle/éthanol 8/2)

EXEMPLE 12

Préparation du dichlorhydrate d' amino-5 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl] -3 n-butyl-2 benzothiophène (SR 34479 A)

a) Butyroyl-2 nitro-5 benzothiophène

Ce composé a été obtenu de manière analogue à celle décrite à l'Exemple 11a.

Rendement : 52,2 %

P.F. : 158°C

b) n-Butyl-2 nitro-5 benzothiophène

Ce composé a été obtenu selon une méthode analogue à celle décrite à l'Exemple 11b.

Huile consistante .

Rendement : 72,3 %.

c) (Hydroxy-4 benzoyl)-3 n-butyl-2 nitro-5 benzothiophène

On dissout 7,8 g (0,033 mole) de n-butyl-2 nitro-5 benzothiophène dans 250 ml de dichloréthane. On refroidit la solution à 0°C au moyen d'un bain de glace/chlorure de sodium puis on ajoute, par portions, 22 g (0,165 mole) de chlorure d'aluminium. On additionne ensuite, goutte à goutte, 6 g (0,35 mole) de chlorure d'anisoyle dans 50 ml de dichloréthane. On agite à la température ambiante durant environ 12 h puis on verse sur de la glace. On lave deux fois la fraction organique avec de l'eau, on sèche sur du sulfate de sodium anhydre, filtre et évapore le solvant à l'évaporateur rotatif. On purifie ensuite le résidu huileux par chromatographie sur colonne de silice (éluant : dichloréthane/acétate d'éthyle 98/2).

De cette manière, on obtient 7,5 g d' (hydroxy-4 benzoyl)-3 n-butyl-2 nitro-5 benzothiophène.

Rendement : 64,1 %

P.F. : 147°C

d) Oxalate acide de [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 nitro-5 benzothiophène

Ce composé a été obtenu selon le procédé de l'Exemple 7e.

P.F. : environ 88°C (éther diéthylique)

e) Dichlorhydrate d' amino-5 [(di-n-butylamino-3 propoxy-4 benzoyl) -3 n-butyl-2 benzothiophène

Ce composé a été obtenu selon le procédé décrit aux Exemples 1 f et 2.
P.F. : 116°C (éther diéthylique).

EXEMPLE 13

Préparation de l'oxalate d' amino-5 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl] -2 n-butyl-3 benzothiophène (SR 34224 A)

a) Chlorure de l'acide carboxy-2 n-butyl-3 nitro-5 benzothiophène

On réalise une suspension de 15,2 g (0,054 mole) de carboxy-2 n-butyl-3 nitro-5 benzothiophène (brevet RFA 2.854.014) dans 50 ml de chlorure de thionyle et 1 ml de N,N-diméthylformamide. On agite et chauffe jusqu'à dissolution complète de l'acide puis on distille l'excès de chlorure de thionyle à l'évaporateur rotatif. On reprend le résidu solide dans de l'heptane, filtre, lave le produit sur filtre avec de l'heptane et sèche sous vide à la température de 60°C.

De cette manière, on obtient 16,4 g de chlorure de l'acide carboxy-2 n-butyl-3 nitro-5 benzothiophène.
P.F. : 96°C

b) (Hydroxy-4 benzoyl)-2 n-butyl-3 nitro-5 benzothiophène

On dissout 7,3 g (0,0245 mole) de chlorure de l'acide carboxy-2 n-butyl-3 nitro-5 benzothiophène dans 240 ml de dichloréthane, on refroidit à 0°C et on ajoute 26,3 g (0,122 mole) de chlorure d'aluminium. Après 0,5 h d'agitation à 0°C, on ajoute 7,94 g (0,0735 mole) d'anisole. On laisse revenir à la température ambiante puis on chauffe à 60°C pendant 6 heures. On verse dans de l'eau glacée, sépare la fraction organique et lave la fraction aqueuse au dichloréthane. On réunit les fractions organiques et on lave à l'eau, sèche sur sulfate de sodium, filtre et chasse le solvant avec un évaporateur rotatif. On purifie alors par chromatographie sur colonne de silice (éluant : dichloréthane/acétate d'éthyle 98/2).

De cette manière, on obtient 2,7 g d' (hydroxy-4 benzoyl)-2 n-butyl-3 nitro-5 benzothiophène.
Rendement : 31 %
P.F. : 182°C (acide acétique/eau 9/1).

c) [(Di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-2 n-butyl-3 nitro-5 benzothiophène

On dissout 3,4 g (0,0095 mole) d' (hydroxy-4 benzoyl)-2 n-butyl-3 nitro-5 benzothiophène dans 100 ml de N,N-diméthylformamide. On agite puis on additionne 7 g de carbonate de potassium anhydre broyé et 1,95 g (0,0095 mole) de chlorure de di-n-butylaminopropyle. On chauffe à 100°C pendant 0,5 heure, refroidit et verse le produit réactionnel dans l'eau. On extrait avec de l'acétate d'éthyle, lave la fraction organique à l'eau, sèche sur sulfate de sodium, filtre et chasse l'acétate d'éthyle avec un évaporateur rotatif, ce qui fournit un résidu huileux consistant. On purifie alors par chromatographie sur colonne de silice (éluant : dichloréthane/éthanol 9/1).

De cette manière, on obtient le [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl] -2 n-butyl-3 nitro-5 benzothiophène.

d) oxalate d' amino-5 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-2 n-butyl-3 benzothiophène

Ce composé a été obtenu selon le mode opératoire décrit aux Exemples 1 f et 2.
P.F. : 135°C (isopropanol)

EXEMPLE 14

Préparation du [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl] -3 n-butyl-2 nitro-5 indole (SR 34127)

a) n-Butyl-2 nitro-5 indole

On refroidit, à 0°C à l'aide d'un bain réfrigérant glace/chlorure de sodium, une solution de 11 g (0,064 mole) de n-butyl-2 indole dans 50 ml d'acide sulfurique concentré. En maintenant cette température, on introduit, goutte à goutte, une solution de 5,4 g de nitrate de sodium dans 50 ml d'acide sulfurique concentré (durée :

1,5 h). On agite durant 0,25 h et on verse sur 400 g de glace broyée. On filtre le précipité jaune et on lave, à l'eau froide, le produit sur filtre.

De cette manière, on obtient 13,5 g de n-butyl-2 nitro-5 indole.

Rendement : 96,7 %

5 P.F. : 105°C (isopropanol/eau 1/1)

Pureté (CLHP) : 99,1 %

De la même manière que précédemment, on a préparé le composé suivant :

Nitro-5 phényl-2 indole.

Rendement : 95 %

10 P.F. : 193°C (isopropanol/eau)

b) (Méthoxy-4 benzoyl)-3 n-butyl-2 nitro-5 indole

15 Sous agitation, on chauffe à 150°C pendant 0,25 h (fin de dégagement d'acide chlorhydrique), un mélange de 20 g (0,091 mole) de n-butyl-2 nitro-5 indole et 16,2 g (0,091 mole) de chlorure de méthoxy-4 benzoyl. On reprend le mélange réactionnel dans du dichloréthane, on lave à l'eau et on chasse le solvant à l'évaporateur rotatif (résidu solide brun). On purifie alors par chromatographie sur colonne de silice (éluant : heptane/acétate d'éthyle 1/1).

De cette manière, on obtient 23 g de (méthoxy-4 benzoyl)-3 n-butyl-2 méthoxy-5 indole.

20 Rendement : 72 %

P.F. : 170°C (heptane/isopropanol 8/2)

Pureté (CLHP) : 98,7 %

De la même manière que précédemment, on a préparé :

Méthoxy-4 benzoyl-2-n-butyl-3 nitro-5 indole

25 Rendement : 62,9 %

P.F. : 142°C (heptane/acétate d'éthyle 7/3)

(Méthoxy-4 benzoyl)-2n-butyl-3 méthyl-1 nitro-5 indole

Rendement : 64,5 %

P.F. : 102°C (éthanol)

30

c) (Hydroxy-4 benzoyl)-3 n-butyl-2 nitro-5 indole

35 On mélange 12,3 g (0,035 mole) de (méthoxy-4 benzoyl)-3 n-butyl-2 nitro-5 indole et 40,4 g (0,35 mole) de chlorhydrate de pyridine puis on chauffe à 180°C pendant 1,5 heure. On reprend dans l'eau, acidifie avec de l'acide chlorhydrique et filtre le précipité brun. On lave à l'eau, sur filtre, et on traite ensuite le produit brut avec une solution diluée d'hydroxyde de sodium et 5 g de charbon actif. On filtre sur plaque frittée et acidifie le filtrat avec de l'acide chlorhydrique. On filtre le précipité et lave, avec de l'eau, le produit sur filtre. On sèche alors sous vide à 60°C.

De cette manière, on obtient 9,4 g d'(hydroxy-4 benzoyl)-3 n-butyl-2 nitro-5 indole.

40 Rendement : 79,6 %

P.F. : 230°C (eau/isopropanol 6/4)

Pureté (CLHP) : 99,6 %

De manière analogue à celle décrite précédemment, on a préparé les composés suivants :

(Hydroxy-4 benzoyl)-2 n-butyl-3 nitro-5 indole

45 Rendement : 77,7 %

P.F. : 181°C (eau/isopropanol 8/2)

(Hydroxy-4 benzoyl)-2 n-butyl-3 méthyl-1 nitro-5 indole

Rendement : 84,7 %

P.F. : 172°C (isopropanol/eau 6/4)

50 (Hydroxy-4 benzoyl)-3 éthyl-2 méthyl-1 nitro-4 indole

P.F. : 191°C (eau/acide acétique 7/3)

d) [(Di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 nitro-5 indole

55 On dissout 5 g (0,015 mole) d' (hydroxy-4 benzoyl)-3 n-butyl-2 nitro-5 indole dans 100 ml de N,N-diméthylformamide, on agite et on ajoute 12 g de carbonate de potassium anhydre broyé et 3 g (0,015 mole) de chlorure de di-n-butylaminopropyle. On chauffe à 100°C pendant 0,5 heure, on refroidit et on verse le produit réactionnel dans l'eau. On extrait à l'éther éthylique et on lave la fraction étherée à l'eau. On sèche sur sulfate

de sodium, filtre et chasse l'éther à l'évaporateur rotatif, ce qui fournit 5,1 g d'un résidu huileux que l'on purifie par chromatographie sur colonne de silice (éluant : dichloréthane + 5 % d'éthanol).

De cette manière, on obtient 2,9 g de [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl] -3 n-butyl-2 nitro-5 indole.

Rendement : 38,1 %

P.F. : 116°C

EXEMPLE 15

Préparation du dioxalate d'amino-5 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 indole (SR 34158 A)

A température ambiante et sous une pression de 7 kg/cm² (6,867 x 10⁵ Pa), on hydrogène 4 g (0,0078 mole) de [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl] -3 n-butyl-2 nitro-5 indole en solution dans 100 ml d'éthanol et en présence de 0,150 g d'oxyde de platine. On filtre et évapore l'éthanol, ce qui fournit 3,5 g d'une huile consistante [rendement brut : 94,5 %; pureté (CLHP) : 95 %]. On purifie alors par chromatographie sur colonne de silice (éluant : heptane/éthanol 9/1), le produit basique ainsi obtenu et on le transforme en dioxalate en milieu éther diéthylique.

De cette manière, on obtient le dioxalate d'amino-5 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 indole.

EXEMPLE 16

Préparation du chlorhydrate de [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl] -3 n-butyl-2 méthylsulfonamido-5 indole (SR 34138 A)

A la température ambiante et sous agitation, on ajoute, goutte à goutte, une solution de 5 g (0,04 mole) de chlorure de méthanesulfonyle dans 20 ml de dichloréthane, à une solution de 1,7 g (0,0035 mole) d'amino-5 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl] -3 n-butyl-2 indole, et de 0,6 g de triéthylamine dans 20 ml de dichloréthane. On poursuit l'agitation pendant 15 heures et on lave deux fois le produit de la réaction avec de l'eau. On sèche sur sulfate de sodium, filtre et évapore le dichloréthane, ce qui fournit 2,1 g d'un résidu huileux que l'on purifie par chromatographie sur colonne de silice (éluant : heptane/acétate d'éthyle 1/1). On recueille ainsi 1 g de [(di-n-butylamino-3 propoxy) - 4 benzoyl] -3 n-butyl-2 méthyl-sufonamido-5 indole (rendement : 52,6 %; produit amorphe) que l'on reprend dans l'éther éthylique sec. On forme alors le chlorhydrate par ajout d'éther chlorhydrique.

De cette manière, on obtient 0,9 g de chlorhydrate de [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl] -3 n-butyl-2 méthylsulfonamido-5 indole.

P.F. : 112°C

Pureté (CLHP) : 99,1 %.

EXEMPLE 17

Préparation du chlorhydrate de [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl] - 3 n-butyl-2 méthyl-1 nitro-5 indole (SR 34147 A)

a) (Méthoxy-4 benzoyl) -3 n-butyl-2 méthyl-1 nitro-5 indole

Sous agitation, on introduit, dans 300 ml de benzène, 0,8 g de 1,4,7,10,13,16-hexaoxacyclooctadécane (0,00303 mole) et 3,9 g (0,0351 mole) de tertibutoxyde de potassium. Après 0,25 heure, on ajoute une solution de 10,7 g (0,0303 mole) de (méthoxy-4 benzoyl) - 3 n-butyl-2 nitro-5 indole dans 60 ml de benzène. On agite durant 0,25 heure puis on ajoute, goutte à goutte, 5 g (0,0303 mole) d'iodure de méthyle. On poursuit l'agitation à la température ambiante pendant 18 heures, puis on verse dans l'eau. On sépare la fraction benzénique, lave la fraction aqueuse au benzène et sèche sur sulfate de sodium. On filtre et on chasse le benzène à l'évaporateur rotatif, ce qui fournit un résidu solide brun. On cristallise alors dans un mélange acétate d'éthyle/heptane 1/1.

De cette manière, on obtient 10,3 g de (méthoxy-4 benzoyl) - 3 n-butyl-2 méthyl-1 nitro-5 indole.

P.F. : 168°C

Pureté (CLHP) : 98 %

De la même manière que précédemment, on a préparé le composé suivant : Méthyl-1 nitro-5 phényl-2 indole à partir de nitro-5 phényl-2 indole

Rendement : 92 %

P.F. : 185°C (isopropanol/heptane)

b) (Hydroxy-4 benzoyl) -3 n- butyl-2 méthyl-1 nitro-5 indole

On mélange 10,3 g (0,028 mole) de (méthoxy-4 benzoyl) -3 n-butyl-2 méthyl-1 nitro-5 indole et 32,4 g (0,28 mole) de chlorhydrate de pyridine puis on chauffe à 180°C pendant 2 heures. On reprend dans l'eau, on acidifie avec de l'acide chlorhydrique et on filtre le précipité brun. On lave le produit brut à l'eau sur filtre puis on traite avec une solution diluée d'hydroxyde de sodium et 4 g de charbon actif. On filtre sur verre fritté et on acidifie le filtrat avec de l'acide chlorhydrique. On filtre le précipité formé, on lave le produit à l'eau sur filtre et on sèche sous vide à 60°C.

De cette manière, on obtient 9,3 g d'(hydroxy-4 benzoyl)-3 n butyl-2 méthyl-1 nitro-5 indole.

Rendement : 88 %

P.F. : 198°C (isopropanol/eau 6/4)

Pureté (CLHP) : 98, 8 %

c) Chlorhydrate de [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl] - 3 n- butyl-2 méthyl-1 nitro-5 indole

Ce composé a été préparé selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 14 paragraphe d au départ de 7 g (0,02 mole) d' (hydroxy-4 benzoyl) - 3 n - butyl-2 méthyl-1 nitro-5 indole, 150 ml de N,N-diméthylformamide, 15 g de carbonate de potassium anhydre broyé et 4,1 g (0,02 mole) de chlorure de di-n-butylaminopropyle, pour donner 9,1 g de composé sous forme basique (rendement : 87,5 %).

Cette base sous forme d'une huile cristallise au repos. On la purifie par chromatographie sur colonne de silice (éluant : heptane/éthanol 85/15)

P.F. (base) : 84°C (heptane)

P.F. : (chlorhydrate) : 140°C

EXEMPLE 18

30 Préparation du dioxalate d' amino-5 [(di-n-butylamino-3 propoxy) -4 benzoyl] - 3 n- butyl-2 méthyl-1 indole (SR 34156 A)

Ce composé a été préparé selon le mode opératoire de l'Exemple 15 au départ de 6,5 g (0,0124 mole) de [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl] -3 n-butyl-2 méthyl-1 nitro-5 indole, 150 ml d'éthanol, 0,240 g d'oxyde de platine et au départ d'hydrogène.

La base obtenue sous forme brute se présente sous forme d'une huile consistante (rendement : 63,3 %). On la purifie par chromatographie sur colonne de silice (éluant : heptane/éthanol 95/5) puis on la transforme en dioxalate par traitement au moyen d'une solution d'acide oxalique dans l'éther diéthylique et on recristallise dans l'éthanol.

De cette manière, on obtient le dioxalate d' amino-5 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl] - 3 n-butyl-2 méthyl-1 indole.

P.F. : 168°C

Pureté (CLHP) : 100 %.

EXEMPLE 19

50 Préparation du chlorhydrate de [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 méthylsulfonamido-5 méthyl-1 indole (SR 34152 A)

Ce composé a été obtenu selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 16 au départ de 3,4 g (0,007 mole) d' amino-5 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl] -3 n- butyl-2 méthyl-1 indole, 1,2 g de triéthylamine, 40 ml de dichloréthane et 1,2 g (0,01 mole) de chlorure de méthanesulfonyle dans 40 ml de dichloréthane.

on purifie, la base obtenue sous forme brute, par chromatographie sur colonne de silice (éluant : heptane/éthanol 85/15). Cette base se présente sous forme amorphe (rendement : 50 %; P.F. : environ 80°C). on forme alors le chlorhydrate en milieu éther éthylique par ajout d'éther chlorhydrique.

De cette manière, on obtient 1,6 g de chlorhydrate de [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl] -3 n butyl-2 méthylsulfonamido-5 méthyl-1 indole.

P.F. : environ 100°C
Pureté (CLHP) : 98,14 %

EXEMPLE 20

Préparation du {[N-méthyl N-(diméthoxy-3,4 β -phénéthylamino-3 propoxy] - 4 benzoyl}-3 n- butyl-2 nitro-5 indole (SR 35175 A)

a) [(Chloro-3 propoxy) -4 benzoyl] - 3 n- butyl-2 nitro-5 indole

Sous agitation, on chauffe à 150°C pendant 0,25 h (fin de dégagement d'acide chlorhydrique), un mélange de 2,18 g (0,01 mole) de n-butyl-2 nitro-5 indole et 2,33 g (0,01 mole) de chlorure de (chloro-3-propoxy) -4 benzoyl. On reprend le mélange réactionnel dans du dichloréthane, on lave à l'eau et on chasse le solvant à l'évaporateur rotatif, ce qui donne 4,9 g d'un produit brut. On purifie alors par chromatographie sur colonne de silice (éluant : heptane/acétate d'éthyle 1/1).

De cette manière, on obtient 2,8 g de [(chloro-3 propoxy)-4 benzoyl] -3 n-butyl-2 nitro-5 indole après recristallisation dans un mélange heptane/acétate d'éthyle 1/1.

Rendement : 67,5 %

P.F. : 125°C

Pureté (CLHP) : 98,6 %

b) {[N-Méthyl N- (diméthoxy-3, 4β -phénéthylamino-3 propoxy)-4 benzoyl] -3 n-butyl-2 nitro-5 indole

Sous agitation, on chauffe à 60°C pendant 6h, un mélange de 6,15 g (0,015 mole) de [(chloro-3 propoxy) -4 benzoyl]-3 n-butyl-2 nitro-5 indole, 4,8 g (0,02 mole) de chlorhydrate de N-méthyl diméthoxy-3,4β- phénéthylamine, 9 g de carbonate de potassium anhydre, 1 g de 1,4,7,10,13,16-hexaoxacyclooctadécane et 75 ml d'acétonitrile. On verse le mélange dans l'eau, on extrait avec de l'éther éthylique et on lave, deux fois à l'eau, la fraction étherée. On sèche sur sulfate de sodium, filtre et chasse l'éther à l'évaporateur rotatif. On purifie alors par chromatographie sur colonne de silice (éluant : éthanol).

De cette manière, on obtient 3,1 g de {[N-méthyl N-(diméthoxy-3,4 β -phénéthyl)amino-3 propoxy] -4 benzoyl} - 3 n- butyl-2 nitro-5 indole

Rendement : 36,9 %

P.F. (oxalate) : 211° C

EXEMPLE 21

Préparation du dioxalate d'amino-5 {[N-méthyl N-(diméthoxy-3,4 β-phénéthyl) amino-3 propoxy]-4 benzoyl} -3 n-butyl-2 indole (SR 34176 A)

Ce composé a été préparé selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 15 à partir de 2,1 g (0,0054 mole) de {[N-méthyl N-(diméthoxy-3,4β -phénéthyl) amino-3 propoxy]-4 benzoyl} -3 n-butyl-2 nitro-5 indole, 75 ml d'éthanol, 0,106 g d'oxyde de platine ainsi que d'hydrogène, ce qui fournit 2,8 g d'un composé basique sous forme d'un produit gommeux (rendement : 96,5 %). On forme alors l'oxalate en milieu tétrahydrofurane/éther éthylique 1/1.

De cette manière, on obtient le dioxalate d'amino-5 {[N-méthyl N-(diméthoxy-3,4β-phénéthyl) amino-3 propoxy]-4 benzoyl} - 3 n- butyl-2 indole

P.F. : 138°C (éthanol)

EXEMPLE 22

Préparation du chlorhydrate de {[N-méthyl N-(diméthoxy-3,4β -phénéthyl) amino-3 propoxy]-4 benzoyl}-3 n butyl-2 méthylsulfonamido-5 indole (SR 34196 A)

Ce composé a été préparé selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 16 à partir de 2,1 g (0,00386 mole) d'amino-5 {[N-méthyl N-(diméthoxy 3,4β -phénéthyl) amino-3 propoxy]-4 benzoyl} - 3 butyl-2 indole, 0,6 g de triéthylamine, 30 ml de dichloréthane et 0,48 g (0,0042 mole) de chlorure de méthanesulfonyle dans 20 ml de dichloréthane.

P.F. : 125°C (isopropanol/éther)

Pureté (CLHP) : 99,8 %

EXEMPLE 23

5 Préparation de l'oxalate de {[N-méthyl N-(diméthoxy-3,4, β-phénétyl) amino-3 propoxy]-4-benzoyl}-3 n-butyl-2 méthyl-1 nitro-5 indole (SR 34230 A)

a) n-Butyl-2 méthyl-1 nitro-5 indole

10 On agite, pendant 0,25 heure, 8,3g (0,074 mole) de tertibutoxyde de potassium et 1,7g de 1,4,7,10,13,16-hexaoxacyclooctadécane dans 600 ml de benzène. On ajoute ensuite une solution de 14g (0,064 mole) de n-butyl-2 nitro-5 indole dans 500ml de benzène. On agite pendant 0,5 heure à la température ambiante et on ajoute une solution de 9,1g (0,064 mole) d'iodure de méthyle dans 100ml de benzène. On poursuit l'agitation pendant 3 heures, lave à l'eau et sèche la solution benzénique sur sulfate de sodium. On filtre et évapore le solvant à l'évaporateur rotatif, ce qui fournit une huile qui cristallise au repos.

15 De cette manière, on obtient 13,6g de n-butyl-2 méthyl-1 nitro-5 indole.

Rendement : 91,5%

P.F. : 77°C (isopropanol/eau 8/2)

Pureté (CLHP) : 99,6%

20

b) [(chloro-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 méthyl-1 nitro-5 indole

25 Ce composé a été préparé selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 20 paragraphe a au départ de 8,1g (0,035 mole) de n-butyl-2 méthyl-1 nitro-5 indole et de 8,2g (0,035 mole) de chlorure de (chloro-3 propoxy)-4 benzoyl. On purifie le produit obtenu, par chromatographie sur colonne de silice (éluant : dichloréthane/heptane 9/1).

De cette manière, on recueille le [(chloro-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 méthyl-1 nitro-5 indole avec un rendement de 60,1%.

30 P.F. : 125°C (isopropanol)

Pureté (CLHP) : 98,1%

c) Oxalate de {[N-méthyl N-(diméthoxy-3,4 β-phénétyl)amino-3 propoxy]-4 benzoyl}-3 n-butyl-2-méthyl-1 nitro-5 indole

35

Ce composé a été obtenu selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 20, paragraphe b au départ de 7,5g (0,017 mole) de [(chloro-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 méthyl-1 nitro-5 indole, 3,93g (0,017 mole) de chlorhydrate de N-méthyl diméthoxy-3,4 β-phénétylamine, 10g de carbonate de potassium anhydre, 1,1g de 1,4,7,10,13,16-hexaoxacyclooctadécane et 100ml d'acétonitrile.

40 De cette manière, on obtient 4,1 g d'oxalate de {[N-méthyl N-(diméthoxy-3,4 β-phénétyl)amino-3 propoxy]-4 benzoyl}-3 n-butyl-2 méthyl-1 nitro-5 indole sous forme d'une huile.

Rendement : 41%

P.F. : environ 80°C (isopropanol)

45 EXEMPLE 24

Préparation du [(di-n-butylamino-3 propoxy-4 benzoyl)-3 n-butyl-2 di-n-butylaminopropyl-1 nitro-5 indole (SR 34137A)]

50 On dissout 5g (0,015 mole) d'(hydroxy-4 benzoyl)-3 n-butyl-2 nitro-5 indole dans 100ml de N,N-diméthylformamide. On agite puis additionne 12g de carbonate de potassium anhydre broyé et 3g (0,015 mole) de chlorure de di-n-butylaminopropyle. On chauffe à 100°C pendant 0,5 heure puis on refroidit et verse le produit de la réaction dans l'eau. On extrait à l'éther éthylique et lave la fraction étherée à l'eau. On sèche sur sulfate de sodium, filtre et chasse l'éther avec un évaporateur rotatif, ce qui fournit 5,1g d'un résidu huileux. On purifie alors par chromatographie sur colonne de silice (éluant : dichloréthane + 5% d'éthanol).

55 De cette manière, on obtient 1g de [(di-n-butylamino-3 propoxy-4 benzoyl)-3 n-butyl-2 di-n-butylaminopropyl-1 nitro-5 indole.

P.F. : (dioxalate) : 100°C (isopropanol)

EXEMPLE 25**Préparation du chlorhydrate de [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 méthylsulfonamido-5 méthyl-1 indole (SR 34152A)**

On dissout 2,45g (0,005 mole) d'amino-5 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 méthyl-1 indole et 1,34g (0,0077 mole) d'anhydride de l'acide méthanesulfonique dans 100ml de dichlorométhane. On agite puis on additionne 1g de triéthylamine. On agite à température ambiante pendant 24 heures et on évapore le solvant à l'évaporateur rotatif. On reprend le résidu dans de l'acétate d'éthyle, lave avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium 2N puis à l'eau. On sèche sur sulfate de sodium, filtre et chasse l'acétate d'éthyle avec un évaporateur rotatif, ce qui fournit un résidu que l'on purifie par chromatographie sur colonne de silice (éluant : dichloréthane + 2,5% d'éthanol) et sèche sous vide. On forme ensuite le chlorhydrate de la base ainsi obtenue, par addition d'éther chlorhydrique.

De cette manière, on obtient le chlorhydrate de [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 méthylsulfonamido-5 méthyl-1 indole.

P.F. : environ 100°C.

EXEMPLE 26**Préparation du [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 méthyl-1 nitro-5 phényl-2 indole (SR 34432)****a) (Méthoxy-4 benzoyl)-3 méthyl-1 nitro-5 indole**

On ajoute 10g (0,039 mole) de trifluorométhanesulfonate d'argent à une solution de 6,66g (0,039 mole) de chlorure d'anisole dans 100ml de dichlorométhane. On agite pendant 1h à la température ambiante et on ajoute ensuite 9,8g (0,039 mole) de méthyl-1 phényl-2 indole. On agite à nouveau à la température ambiante pendant environ 48h puis on ajoute 40ml d'une solution d'hydroxyde de potassium 2N. On agite vigoureusement pendant 12h. On filtre, lave l'insoluble sur filtre avec un mélange de dichloréthane/isopropanol 1/1 puis on lave la fraction organique 2 fois avec de l'eau. On sèche sur sulfate de sodium anhydre, filtre et chasse le solvant à l'évaporateur rotatif. On sèche le résidu solide sous vide à la température de 60°C et recristallise dans un mélange dichloréthane/isopropanol 1/1.

De cette manière, on obtient 7g de (méthoxy-4 benzoyl)-3 méthyl-1 nitro-5 indole.

Rendement : 47%

P.F. : 229°C

b) (Hydroxy-4 benzoyl)-3 méthyl-1 nitro-5 indole

Ce composé a été obtenu selon la méthode décrite à l'Exemple 14c

Rendement : 87,36%

P.F. : 260°C (éthanol)

c) [(Di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 méthyl-1 nitro-5 phényl-2 indole

Ce composé a été obtenu selon la méthode décrite à l'Exemple 14d

Rendement : 80%

P.F. : 82°C

EXEMPLE 27**Préparation de l'oxalate de [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 méthylsulfonyl-1 indole (SR 34353A)**

On ajoute 0,227g d'hydrure de sodium (suspension dans l'huile à 55%) à une solution de 2,2g (0,00475 mole) de [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 indole dans 50ml de N,N-diméthylformamide et 25ml d'hexaméthylphosphoramide. On agite à température ambiante jusqu'à fin de dégagement d'hydrogène et on ajoute, ensuite, 0,544g (0,00475 mole) de chlorure de méthanesulfonyle dans 10ml de N,N-diméthylfor-

mamide. On poursuit l'agitation à la température ambiante pendant environ 15h puis on verse dans l'eau. On extrait à l'acétate d'éthyle, lave la fraction organique 2 fois à l'eau et sèche sur sulfate de sodium anhydre. On filtre et chasse le solvant à l'évaporateur rotatif ce qui fournit 1,5g de composé désiré sous forme basique (huile incolore consistante; rendement : 60%). On forme alors l'oxalate dans un mélange acétate d'éthyle/éther éthylique.

De cette manière, on obtient l'oxalate de [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 méthylsulfonyl-1 indole.

P.F. : 90°C (acétate d'éthyle/éther éthylique)

EXEMPLE 28

Préparation de l'oxalate acide de n-butyl-2[(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 carbéthoxy-7 indolizine (SR 34226A)

a) Bromure de N-(hexanone-2 yl) méthyl-2 éthoxycarbonyl-4 pyridinium

On dissout 19,5g (0,118 mole) de méthyl-2 éthoxycarbonyl-4 pyridine dans 35g (0,196 mole) de bromo-1 hexanone-2 et on abandonne à température ambiante durant environ 15 heures. On triture la masse solide dans de l'éther diéthylique sec. On filtre, lave convenablement avec le même solvant et sèche sous vide.

De cette manière, on obtient 37,5g de bromure de N-(hexanone-2 yl) méthyl-2 éthoxycarbonyl-4 pyridinium

Rendement : 92%

P.F. : 139-140°C

De la même manière que celle décrite ci-dessus, on a préparé le composé suivant :

Bromure de N-phénylacétyl méthyl-2 éthoxycarbonyl-4 pyridinium

P.F. : 146-147°C (décomposition) (acétate d'éthyle/méthanol/diéthyléther)

b) n-Butyl-2 carbéthoxy-7 indolizine

On dissout 33g (0,101 mole) de bromure de N-(hexanone-2 yl) méthyl-2 éthoxycarbonyl-4 pyridinium dans 300ml d'éthanol absolu et on ajoute, goutte à goutte, une solution de 70ml de triéthylamine dans 300ml d'éthanol absolu chauffée à reflux. Après 2h, on évapore à sec et dissout le résidu dans l'acétate d'éthyle. On lave à l'eau, sèche la couche organique au moyen de sulfate de magnésium et évapore à sec. On purifie alors le produit obtenu sur une colonne de 800g de silice (éluant : hexane/acétate d'éthyle).

De cette manière, on obtient 17,4g de n-butyl-2 carbéthoxy-7 indolizine

Rendement : 70%

P.F. : 47-48°C

De la même manière que précédemment, on a préparé le composé suivant : Phényl-2 carbéthoxy-7 indolizine

P.F. : 143-144°C (méthanol/dichlorométhane)

c) Oxalate acide de n-butyl-2 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 carbéthoxy-7 indolizine

On chauffe à 95-100°C durant 4,5h, un mélange de 0,35g (38 mmoles) n-butyl-2 carbéthoxy-7 indolizine et 14,2g (38 mmoles) de chlorhydrate de chloro-1 (di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl. On dissout le produit brut obtenu dans de l'acétate d'éthyle et de l'eau et on neutralise par de l'hydrogencarbonate de sodium. On sépare la couche organique et sèche sur sulfate de magnésium. On filtre et évapore. On purifie alors sur une colonne de silice avec de l'acétate d'éthyle pour obtenir 7,6g de composé désiré sous forme basique (rendement : 97%). On forme alors le sel oxalique dans l'acétate d'éthyle et on le récupère par filtration.

De cette manière, on obtient l'oxalate acide de n-butyl-2 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 carbéthoxy-7 indolizine

P.F. : 140-142°C (acétate d'éthyle/méthanol)

EXEMPLE 29

Préparation du chlorhydrate de n-butyl-2 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 carboxy-7 indolizine (SR 34227A)

On dissout 7,60g (14,02 mmoles) de n-butyl-2[(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 carbéthoxy-7 indo-

lazine dans 300ml d'éthanol contenant 60ml d'une solution aqueuse 1M en hydroxyde de sodium. On chauffe à reflux pendant 24h puis on évapore, sous vide, la plupart de l'éthanol. On ajoute 300ml d'eau et acidifie par de l'acide chlorhydrique concentré. On extrait le précipité par trois fractions chacune de 150ml de dichlorométhane, sèche et évapore les solvants.

De cette manière, on obtient 6,13g de chlorhydrate de n-butyl-2 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 carboxy-7 indolizine
Rendement : 79%
P.F. : 190-192°C (acétate d'éthyle/méthanol)

EXEMPLE 30

Préparation du n-butyl-2[(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 benzyloxycarbamoyl-7 indolizine (SR 34254A)

On dissout 7,10g (13,08 mmoles) de n-butyl-2[(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 carboxy-7 indolizine dans 100ml d'acétone sèche contenant 5,05g (50 mmoles) de triéthylamine. On refroidit dans un bain d'eau glacée et on ajoute 1,70g (15,67 mmoles) de chloroformiate d'éthyle. Après 1h, on ajoute une solution de 10g (150 mmoles) d'azide de sodium dans 70ml d'eau. Un précipité jaune se forme immédiatement. On abandonne durant 45 min. puis on verse dans de l'eau. On extrait avec de l'acétate d'éthyle puis on sèche sur sulfate de magnésium et évapore le solvant. On dissout le résidu dans 30ml d'alcool benzylique et on chauffe à 105-110°C pendant 2h. On élimine le solvant par distillation sous vide et on purifie le carbamate brut sur une colonne de silice (éluant : acétate d'éthyle).

De cette manière, on obtient 6,08g de n-butyl-2[(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 benzyloxycarbamoyl-7 indolizine
Rendement : 75%
P.F. : 118-119°C (acétate d'éthyle)

EXEMPLE 31

Préparation de la n-butyl-2[(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 amino-7 indolizine (SR 34399)

On agite, sous une atmosphère d'hydrogène pendant 60h, 6,10g (10 mmoles) de n-butyl-2[(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 benzyloxycarbamoyl-7 indolizine et de 10% de palladium sur 0,550g de charbon actif dans 250ml d'éthanol absolu. On filtre sur verre fritté et évapore à sec pour recueillir des cristaux jaunes.

De cette manière, on obtient 4,76g de n-butyl-2[(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 amino-7 indolizine
P.F. : 88-89°C (hexane)

EXEMPLE 32

Préparation du n-butyl-2[(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 méthylsulfonamido-7 indolizine (SR 34255)

Sous agitation et à température ambiante, on ajoute 1,65g (4,04 mmoles) de chlorure de méthanesulfonyle dans du dichlorométhane sec, à une solution de 2,85g (5,975 mmoles) de n-butyl-2[(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 amino-7 indolizine dans du dichlorométhane contenant 10ml de triéthylamine (excès). On abandonne durant 1h, verse dans de l'eau et extrait par 3 fractions chacune de 75ml de dichlorométhane. On sèche sur sulfate de magnésium et évapore l'extrait pour obtenir 3,47g de dérivé sulfonimide brut. On dissout ensuite ce sulfonimide dans une solution d'hydroxyde de sodium (2,0g; 50 mmoles) dans 250ml d'éthanol absolu à température ambiante. Après 45 min. On dilue avec 1l d'eau et neutralise à pH = 7 par de l'acide chlorhydrique concentré, ce qui forme un précipité. On extrait avec 3 fois 150ml d'acétate d'éthyle, sèche et évapore les extraits. On purifie ensuite sur colonne de silice avec l'acétate d'éthyle comme éluant.

De cette manière, on obtient 2,59g de n-butyl-2[(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 méthylsulfonamido-7 indolizine
Rendement : 78%
P.F. : 87-88°C (hexane)

EXEMPLE 33Préparation du n-butyl-2[(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 carboxamido-7 indolizine (SR 34296)

5 On chauffe dans un tube scellé durant environ 15h à 100°C, un mélange de 1g (1,87 mmole) de n-butyl-2[(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 carbéthoxy-7 indolizine, 5ml d'ammoniaque à 25% et 25ml de méthanol. On évapore à sec et on dissout dans du dichlorométhane. On lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium et évapore. On purifie sur colonne de silice avec un mélange acétate d'éthyle/méthanol 9/1 puis on recristallise avec de l'hexane/acétate d'éthyle.

10 De cette manière, on obtient 0,485g de n-butyl-2[(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 carboxamido-7 indolizine.

Rendement : 51%

P.F. : 132°C (hexane/acétate d'éthyle)

15 EXEMPLE 34Préparation de l'oxalate de phényl-21(di-n-butylamino-3 propoxy)-3 benzoyl]-3 carbéthoxy-7 indolizine (SR 34507A)20 a) Phényl-2 (benzyloxy-3 benzoyl)-3 carbéthoxy-7 indolizine

On chauffe à 105-110°C pendant 4h, un mélange de 4g (15,04 mmoles) de phényl-2 carbéthoxy-7 indolizine et 4g (16,22 mmoles) de chlorure de benzyloxy-3 benzoyl. On purifie le produit obtenu sur colonne de silice avec un mélange hexane/acétate d'éthyle 4/1.

25 De cette manière, on obtient 7,1g de phényl-2 (benzyloxy-3 benzoyl)-3 carbéthoxy-7 indolizine

Rendement : 90%

Produit huileux

De manière analogue à celle décrite précédemment, on a préparé le composé suivant :

Phényl-2 (benzyloxy-4 benzoyl)-3 carbéthoxy-7 indolizine

30 P.F. : 115-117°C (méthanol/dichlorométhane)

b) Phényl-2 (hydroxy-3 benzoyl)-3 carbéthoxy-7 indolizine

35 On dissout 6,5g (13,63 mmoles) de phényl-2 (benzyloxy-3 benzoyl)-3 carbéthoxy-7 indolizine dans 300ml d'éthanol absolu contenant 0,300g de charbon palladié à 5% et 15g de formiate d'ammonium. On chauffe à reflux pendant 24h puis on élimine le catalyseur par filtration sur verre fritté et on évapore à sec. On dissout le résidu dans l'acétate d'éthyle, filtre et lave les sels 3 fois avec de l'acétate d'éthyle. On évapore le solvant et purifie le produit brut sur colonne de silice (éluant : hexane/acétate d'éthyle 1/1).

De cette manière, on obtient 4,16g de phényl-2 (hydroxy-3 benzoyl)-3 carbéthoxy-7 indolizine

40 Rendement : 83%

P.F. : 193-195°C (hexane/acétate d'éthyle)

De manière analogue à celle décrite ci-dessus, on a préparé le composé suivant :

Phényl-2 (hydroxy-4 benzoyl)-3 carbéthoxy-7 indolizine

P.F. : 135°C (acétate d'éthyle/hexane)

45

c) Phényl-2[(di-n-butylamino-3 propoxy)-3 benzoyl]-3 carbéthoxy-7 indolizine

50 On dissout 0,387g (1 mmole) de phényl-2 (hydroxy-3 benzoyl)-3 carbéthoxy-7 indolizine et 0,206g (1 mmole) de di-n-butylamino-3 chloro-1 propane dans 3ml de diméthylsulfoxyde sec contenant 0,3g de carbonate de potassium et une quantité catalytique d'iodure de sodium. On maintient sous azote à température ambiante pendant 5 jours puis on verse dans de l'eau et on extrait à l'acétate d'éthyle. On sèche sur sulfate de magnésium et on évapore les extraits. On purifie alors sur colonne de silice (éluant : acétate d'éthyle)

De cette manière, on obtient 0,503g de phényl-2[(di-n-butylamino-3 propoxy)-3 benzoyl]-3 carbéthoxy-7 indolizine

55 Rendement : 91%

L'oxalate de ce produit s'est révélé amorphe.

EXEMPLE 35

Préparation du [(di-n-butylamino-3 propoxy)-5 thénoyl]-2]-3 bisméthyl-sulfonamido-5 n-butyl-2 benzofuranne

a) (Bisméthylsulfonamido)-5 n-butyl-2 benzofuranne

A une solution de 14,6g (0,077 mole) d' amino-5 n-butyl-2 benzofuranne dans 500ml de tétrachlorure de carbone contenant 77,9g (0,77 mole) de triéthylamine, on ajoute, goutte à goutte en 1,5h, une solution de 26,45g (0,231 mole) de chlorure de méthanesulfonyle dans 175ml de tétrachlorure de carbone. La température monte à 30°C. On chauffe alors au reflux pendant 6h. On laisse refroidir, verse sur un mélange d'eau et de glace, évapore la phase organique et extrait la phase aqueuse avec 3 fois 150ml de chlorure de méthylène. On lave les phases organiques 3 fois avec 250ml d'eau, sèche, filtre et évapore à sec sous vide.

De cette manière, on obtient 20,1g de (bisméthylsulfonamido)-5 n-butyl-2 benzofuranne après recristallisation dans l'isopropanol.

Rendement : 75,5%

P.F : 126°C

Pureté (CHLP) : 99,5%

b) [(Bisméthylsulfonamido)-5 (méthoxy-5 thénoyl)-2]-3 n-butyl-2 benzofuranne

A une solution de 6,9g (0,02 mole) de bisméthylsulfonamido)-5 n-butyl-2benzofuranne dans 40ml de chloroforme, on ajoute en 10 min. et à la température de 24°C, une solution de 7,3g (0,028 mole) de tétrachlorure d'étain dans 10 ml de chloroforme. On ajoute ensuite en 3,5h, une solution de 1,77g (0,01 mole) de chlorure de méthoxy-5 thénoyl dans 15ml de chloroforme. On agite le milieu réactionnel pendant 48h et on verse ensuite dans 60ml d'acide chlorhydrique 2N. On décante et on extrait la phase aqueuse avec 2 fois 50ml d'éther éthylique. On lave les phases organiques avec 40ml d'eau, 40ml d'hydroxyde de sodium 2N, 35ml d'eau puis on sèche sur sulfate de sodium. On filtre et évapore à sec sous vide. On purifie par chromatographie d'élution sur silice avec du chloroforme comme éluant.

De cette manière, on obtient 4,2g de [(bisméthylsulfonamido)-5 (méthoxy-5 thénoyl)-2]-3 N-butyl-2 benzofuranne après recristallisation dans l'éthanol.

Rendement : 43,2%

P.F. : 164-166°C

Pureté (CLHP) : 99,5%

c) [(Bisméthylsulfonamido)-5 (hydroxy-5 thénoyl)-2]-3 n-butyl-2 benzofuranne

A une température comprise entre 15 et 20°C, on ajoute en 10 min. une solution de 17ml (0,017 mole) de tribromure de bore (solution 1M dans le chlorure de méthylène) à une solution de 2,45g (0,005 mole) de [(bisméthylsulfonamido)-5 (méthoxy-5 thénoyl)-2]-3 n-butyl-2 benzofuranne dans 20ml de chloroforme.

On chauffe à reflux pendant 4h puis on verse sur un mélange d'eau et de glace auquel on ajoute ensuite 50ml d'acide chlorhydrique 2N. On filtre le solide formé et on extrait la phase aqueuse avec 2 fois 40ml de chlorure de méthylène. On lave à l'eau, sèche sur sulfate de sodium, filtre et évapore à sec.

De cette manière, on obtient 2g de [(bisméthylsulfonamido)-5 (hydroxy-5 thénoyl)-2]-3 n-butyl-2 benzofuranne sous forme solide.

Rendement : 84,8%

P.F. : 202-204°C

Pureté (CLHP) : 99 6%

d) [(Di-n-butylamino-3 propoxy)-5 thénoyl]-2]-3 bisméthylsulfonamido-5 n-butyl-2 benzofuranne

Ce composé a été obtenu selon la méthode décrite à l'Exemple 1e.

En utilisant les méthodes exemplifiées précédemment, on a préparé les composés suivants:

Amino-5 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 isopropyl-2 benzofuranne (Ex. 36)

Huile

Pureté (CLHP) : 97,84%

Hémioxalate acide d' amino-5 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 phényl-2 benzofuranne (Ex. 37)

P.F. : 104°C (méthanol)

- Pureté (CLHP) : 98,2%
Amino-5 n-butyl-2 [(n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 benzofuranne (Ex. 38)
Huile
Pureté (CLHP) : 97,83%
- 5 chlorhydrate d' amino-5 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 diméthyl-3,5 benzoyl]-3 n-butyl-2 benzofuranne (SR 33750 A) (Ex.39)
P.F. : 160-161°C (acétate d'éthyle)
Dioxalate d' amino-5 [(tertibutylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 benzofuranne (SR 33667 A) (Ex. 40)
P.F. : 146°C (méthanol)
- 10 Dioxalate d' amino-5 [N-méthyl N-(diméthoxy-3,4 β-phénéthyl) amino-3 propoxy]-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 benzofuranne (SR 33665 A) (Ex.41)
P.F. : 163°C (méthanol)
n-Butylsulfonamido-5 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 benzofuranne (SR 34193) (Ex.42)
P.F. : 78°C
- 15 Fumarate acide de [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 tolylsulfonamido-5 benzofuranne (SR 34088 A) (Ex.43)
P.F. : 110°C (isopropanol)
n-Butyl-2 [(n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 méthylsulfonamido-5 benzofuranne (SR 34174) (Ex.44)
P.F. : 86°C
- 20 Oxalate de n-butyl-2 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 méthylsulfonamido-5 benzofuranne (SR 33589 A) (Ex. 45)
P.F. : 75°C (acétone/hexane)
chlorhydrate de n-butyl-2 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 trifluorométhylsulfonamido-5 benzofuranne (SR 34099 A) (Ex.46)
P.F. : 60°C (éther de pétrole 40-60°C)
- 25 chlorhydrate de n-butyl-2[N-méthyl N-(diméthoxy-3,4 β-phénéthyl) amino-3 propoxy]-4 benzoyl]-3 méthylsulfonamido-5 benzofuranne (SR 33666 A) (Ex. 47)
P.F. : 120°C (dichlorométhane/éther)
Hémioxalate de n-butyl-2 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 diméthyl-3,5 benzoyl]-3 méthylsulfonamido-5 benzofuranne (SR 33751 A) (Ex. 48)
P.F. : 71°C
- 30 Phényl-2 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 méthylsulfonamido-5 benzofuranne (SR 34150) (Ex. 49)
P.F. : 40°C
p-Toluènesulfonate d'isopropyl-2 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 méthylsulfonamido-5 benzofuranne (SR 34153 A) (Ex.50)
P.F. : 128°C (isopropanol)
- 35 p-Toluènesulfonate d'isopropyl-2 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 N,N-bis (méthylsulfonyl) amino-5 benzofuranne (Ex. 51)
P.F. : 142°C (isopropanol)
- 40 Dioxalate d' amino-5 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 méthyl-2 benzofuranne (SR 34287 A) (Ex. 52)
P.F. : 136°C (méthanol)
Pureté (CLHP) : 99,3%
Amino-5 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 isopropyl-2 benzofuranne (Ex. 53)
Huile
- 45 Pureté (CLPH) : 97,84%
Amino-5 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 phényl-2 benzofuranne (Ex. 54)
Huile
Pureté (CLHP) : 98,2%
Amino-5 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 n-propyl-2 benzofuranne (Ex. 55)
- 50 Dioxalate d' amino-5 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 éthyl-2 benzofuranne (SR 34521 A) (Ex.56)
P.F. : 172°C (méthanol)
Pureté (CLHP) : 99,25%
Dichlorhydrate d' amino-5 n-butyl-2 [(diéthylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 benzofuranne (SR 34520 A) (Ex.57)
P.F. : 121,5°C (éthanol)
- 55 Pureté (CLHP) : 98,7%
Dichlorhydrate d' amino-7 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 méthyl-2 benzofuranne (SR 34405 A) (Ex. 58)

- P.F. : 160°C
Pureté (CLHP) : 97,5%
Dichlorhydrate d'amino-5 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-2 méthyl-3 benzofuranne (Ex. 59) (SR 34433 A)
- 5 P.F. : 178°C (isopropanol)
Pureté (CLHP) : 99,2%
Dioxalate d'amino-5 n-butyl-2 [(di-n-butylamino-5 pentoxy)-4 benzoyl]-3 benzofuranne (SR 34486 A) (Ex. 60)
Pureté (CLHP) : 98,91%
P.F. : 95°C (isopropanol)
- 10 Amino-5 n-butyl-2 [(n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 benzofuranne (Ex. 61)
Huile
Pureté (CLHP) : 97,83%
[(Di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 méthylsulfonamido-5 phényl-2 benzofuranne (SR 34150) (Ex. 62)
P.F. : 40°C
- 15 Pureté (CLHP) : 98,29%
Chlorhydrate de [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 méthyl-2 méthylsulfonamido-5 benzofuranne (SR 34144 A) (Ex. 63)
P.F. : 163°C (éthanol)
Pureté (CLHP) : 99,75%
- 20 Toluènesulfonate de [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 isopropyl-2 méthylsulfonamido-5 benzofuranne (SR 34153 A) (Ex. 64)
P.F. : 128°C (isopropanol)
Pureté (CLHP) : 98%
(Di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 n-butylsulfonamido-5 benzofuranne (SR 34193) (Ex. 65)
- 25 P.F. : 78°C
Pureté (CLHP) : 99,82%
chlorhydrate de n-butyl-2 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 trifluorométhylsulfonamido-5 benzofuranne (SR 34099 A) (Ex. 66)
- 30 P.F. : 50-55°C
Pureté (CLHP) : 99,4%
Fumarate acide de n-butyl-2 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 tosylamino-5 benzofuranne (SR 34088 A) (Ex. 67)
P.F. : 110°C (isopropanol)
- 35 Pureté (CLHP) : 98,24%
n-Butyl-2 [(n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 méthylsulfonamido-5 benzofuranne (SR 34174) (Ex. 68)
P.F. : 86,4°C
Pureté (CLHP) : 99,57%.
- 40 Oxalate acide de [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 méthyl-2 méthylsulfonamido-7 benzofuranne (SR 34436 A) (Ex. 69)
P.F. : 135°C (méthyl éthyl cétone)
Pureté (CLHP) : 99,1%
[(Di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 bisméthylsulfonamido-5 n-butyl-2 benzofuranne (SR 34477) (Ex. 70)
P.F. : 56°C (hexane)
- 45 Pureté (CLHP) : 99,7%
[(Di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 bisméthylsulfonamido-5 n-propyl-2 benzofuranne (Ex. 71) (SR 34555)
P.F. : 57°C (pentane). Pureté (CLHP) : 99,8%
[(Diéthylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 bisméthylsulfonamido-5 benzofuranne (SR 34505) (Ex. 72)
- 50 P.F. : 83°C
pureté (CLHP) : 98,9%
p-Toluènesulfonate de [(di-n-butylamino-2 éthoxy)-4 benzoyl]-3 bisméthylsulfonamido-5 n-butyl-2 benzofuranne (Ex. 73)
P.F. : 142°C (acétate d'éthyle)
- 55 Pureté (CLHP) : 98,42%
[1(Di-n-butylamino-5 pentoxy)-4 benzoyl]-3 bisméthylsulfonamido-5 n-butyl-2 benzofuranne (SR 34343) (Ex. 74)
P.F. : 84°C

- Pureté (CLHP) : 97,1%
 [(Di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 bisméthylsulfonamido-7 méthyl-2 benzofuranne (SR 34403) (Ex. 75)
 P.F. : 108°C
- Pureté (CLHP) : 96,7%
- 5 [(Di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-2 bisméthylsulfonamido-5 méthyl-3 benzofuranne (SR 33602) (Ex. 76)
 P.F. : 125°C (méthanol)
 Pureté (CLHP) : 99%
 p-Toluènesulfonate de [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 bisméthylsulfonamido-5 isopropyl-2 benzofuranne (SR 34154 A) (Ex. 77)
- 10 P.F. : 142°C (isopropanol)
 Pureté (CLHP) : 98%
 [(Di-n-butylamino-5 pentoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 méthylsulfonamido-5 benzofuranne (SR 34492) (Ex. 78)
 P.F. : 55°C
 Pureté (CLHP) : 96,21%
- 15 Dioxalate de [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 éthyl-2 méthylsulfonamido-5 benzofuranne (SR 34536 A) (Ex. 79)
 P.F. : 111°C (acétate d'éthyle)
 [(Di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 n-propyl-2 méthylsulfonamido-5 benzofuranne, oxalate acide (Ex. 80) P.F. : 145 - 147°C
- 20 [(Diéthylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 méthylsulfonamido-5 benzofuranne (SR 34523 A) (Ex. 81)
 P.F. : 65°C
 Pureté (CLHP) : 96,33%
 Chlorhydrate de [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-2 méthyl-3 méthylsulfonamido-5 benzofuranne (SR 34474 A) (Ex. 82)
- 25 P.F. : 90°C
 Pureté (CLHP) : 99,6%
 p-Toluènesulfonate de [(di-n-butylamino-3 propoxy-4) benzoyl]-3 isopropyl-2 méthylsulfonamido-5 benzofuranne (Ex. 83)
 P.F. : 128°C (isopropanol)
- 30 Pureté (CLHP) : 99%
 Dichlorhydrate d'amino-5 {[N-méthyl N-(diméthoxy-3,4 β -phénéthyl) amino-3 propoxy]-4 benzoyl]-3 éthyl-2 benzothiophène (SR 34453 A) (Ex. 84)
 Rendement : 81,2%
 P.F. : 138°C (éther diéthylique)
- 35 chlorhydrate de [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 éthyl-2 méthylsulfonamido-5 benzothiophène (SR 34413 A) (Ex. 85)
 P.F. : 94°C
 chlorhydrate de {[N-méthyl N-(diméthoxy-3,4 β -phénéthyl) amino-3 propoxy]-4 benzoyl]-3 éthyl-2 méthylsulfonamido-5 benzothiophène (SR 34463 A) (Ex. 86)
- 40 P.F. : environ 110°C (éther diéthylique/tétrahydrofuranne)
 chlorhydrate de [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 méthylsulfonamido-5 benzothiophène (SR 34489 A) (Ex. 87)
 P.F. : environ 82°C (éther diéthylique)
- 45 Sesquioxalate d'amino-5 {[N-méthyl N-(diméthoxy-3,4 β -phénéthyl)-amino-3 propoxy]-4 benzoyl]-2 n-butyl-3 benzothiophène (SR 34340 A) (Ex. 88)
 P.F. : environ 120°C (acétate d'éthyle/éthanol 7/3)
 Chlorhydrate de [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-2 n-butyl-3 méthylsulfonamido-5 benzothiophène (SR 34232 A) (Ex. 89)
 P.F. : environ 90°C (éther diéthylique)
- 50 Oxalate de {[N-méthyl N-(diméthoxy-3,4 β -phénéthyl) amino-3 propoxy]-4 benzoyl]-2 n-butyl-3 méthylsulfonamido-5 benzothiophène (SR 34371 A) (Ex. 90)
 P.F. : 136°C (acétate d'éthyle/isopropanol 9/1)
 Oxalate d'amino-5 {[N-méthyl N-(diméthoxy-3,4 β -phénéthyl) amino-3 propoxy]-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 méthyl-1 indole (SR 34225 A) (Ex. 91)
- 55 P.F. : 188°C (éthanol)
 Fumarate de {[N-méthyl N-(diméthoxy-3,4 β -phénéthyl) amino-3 propoxy]-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 méthyl-1 méthylsulfonamido-5 indole (SR 34291 A) (Ex. 92)
 P.F. : 166°C (acétate d'éthyle)

- Méthanesulfonate d'amino-5 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl] -3 n-butyl-2 di-n-butylaminopropyl-1 indole (SR 34294 A) (Ex. 93)
 Hygroscopique
 P.F. : environ 85°C (éther diéthylique)
- 5 [(Di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-2 n-butyl-3 nitro-5 indole (SR 34358) (Ex. 94)
 P.F. : 80°C (heptane)
 Dioxalate de [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-2 n-butyl-3 di-n-butylaminopropyl-1 nitro-5 indole (SR 34359 A) (Ex. 95)
 P.F. : 79°C (isopropanol/éther diéthylique)
- 10 Méthanesulfonate de [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-2 n-butyl-3 méthyl-1 nitro-5 indole (SR 34305 A) (Ex. 96)
 P.F. : 115°C (acétate d'éthyle)
 Oxalate de [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 éthyl-2 méthyl-1 nitro-4 indole (SR 34532 A) (Ex. 97)
 P.F. : environ 84°C.
- 15 Oxalate de [[N-méthyl N-(diméthoxy-3,4 β-phénéthyl) amino-3 propoxy]-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 méthyl-1 nitro-5 indole (SR 34230 A) (Ex. 98)
 P.F. : environ 80°C (isopropanol)
 [(Di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 di-n-butylaminopropyl-1 méthanesulfonamido-5 indole (SR 34304 A) (Ex. 99)
 P.F. : 81°C (hexane)
- 20 [(Di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 di-n-butylaminopropyl-1 trifluorométhylsulfonamido-5 indole (SR 34334) (Ex. 100)
 P.F. : 142°C (heptane/acétate d'éthyle)
 [(Di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 méthyl-1 phényl-2 méthylsulfonamido-5 indole (SR 34451) (Ex. 101)
- 25 P.F. : 116°C (éther diéthylique)
 Oxalate d'amino-5 [[N-méthyl N-(diméthoxy-3,4 β-phénéthyl) amino-3 propoxy]-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 méthyl-1 indole (SR 34225 A) (Ex. 102)
 P.F. : 188°C (éthanol)
 Dichlorhydrate d'amino-5 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl] -3 méthyl-1 phényl-2 indole (SR 34443 A) (Ex. 103)
 P.F. : 154°C (éther diéthylique)
- Oxalate d'amino-5 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-2 n-butyl-3 méthyl-1 indole (SR 34333 A) (Ex. 104)
 P.F. : 110°C (isopropanol)
 Trichlorhydrate d'amino-5 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl] -2 n-butyl-3 di-n-butylaminopropyl-1 indole (SR 34449 A) (Ex. 105)
 P.F. : 130°C (éther diéthylique)
- 35 Fumarate de [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-2 n-butyl-3 méthyl-1 méthylsulfonamido-5 indole (SR 34227 A) (Ex. 106)
 P.F. : environ 85°C (éthanol/éther diéthylique)
- 40 Oxalate de [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 (méthyl-4 benzènesulfonyl)-1 indole (SR 34376 A) (Ex. 107)
 P.F. : 98°C (éther éthylique)
 Amino-4 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 éthyl-2 méthyl-1 indole. Oxalate : P.F. : 86°C (éther diéthylique) (Ex. 108).
- 45 [(Di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 éthyl-2 méthyl-1 méthylsulfonamido-4 indole. P.F. : 150°C (acétate d'éthyle/isopropanol) (Ex. 109)
 Oxalate acide de phényl-2 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl] -3 carbéthoxy-7 indolizine (SR 34400 A) (Ex. 110)
 P.F. : 148-151°C (acétate d'éthyle/méthanol)
- 50 Chlorhydrate de phényl-2 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 carboxy-7 indolizine (SR 34401 A) (Ex. 111)
 P.F. : 222-224°C (acétate d'éthyle/méthanol)
 Oxalate de phényl-2 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 benzyloxy-carbamoyl-7 indolizine (SR 34402 A) (Ex. 112)
 P.F. : 177-178°C (acétate d'éthyle/méthanol/éther diéthylique)
- 55 Phényl-2 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 amino-7 indolizine (SR 34408) (Ex. 113)
 P.F. : 102-103°C (hexane)
 Chlorhydrate de phényl-2 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 méthylsulfonamido-7 indolizine (SR 34417 A) (Ex. 114)

- P.F. : 190-191 (acétate d'éthyle/méthanol)
 n-Butyl-2 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 N-méthylcarboxamido-7 indolizine (SR 34330) (Ex. 115)
 P.F. : 94°C (hexane/dichlorométhane)
 Oxalate acide de n-butyl-2 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 pyrrolidinocarbonyl-7 indolizine (SR 34329 A) (Ex. 116)
- 5 P.F. : 143-144°C (acétate d'éthyle/dichlorométhane)
 Oxalate de phényl-2 {[N-méthyl N-(diméthoxy-3,4 β-phénéthyl) amino-3 propoxy]-4 benzoyl}-3 carbéthoxy-7 indolizine (SR 34484 A) (Ex. 117)
 P.F. : 162°C (méthanol)
- 10 Phényl-2 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-3 benzoyl]-3 carboxy-7 indolizine (Ex. 118) (SR 34515 A)
 P.F. (chlorhydrate) : 210-215°C (acétate d'éthyle/méthanol)
 Chlorhydrate de phényl-2 {[N-méthyl N-(diméthoxy-3,4 β-phénéthyl) amino-3 propoxy]-4 benzoyl}-3 carboxy-7 indolizine (Ex. 119) (SR 34506 A)
 P.F. : 128-130°C (acétate d'éthyle/méthanol)
- 15 oxalate de n-butyl-2 [(di-n-butylamino-3 propionamido)-4 benzoyl]-3 méthyl-sulfonamido-5 benzofuranne (Ex. 120) (SR 34335 A)
 P.F. : 162°C (méthanol/éther diéthylique)
 Oxalate de n-butyl-2 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 méthylsulfonamido-7 benzofuranne (Ex. 121)
 P.F. : 81°C (isopropanol/éther diéthylique)
- 20 Pureté (CLHP) : 96,1%
 Oxalate de n-butyl-2 (di-n-butylamino-3 propoxy)-4 di-tertiobutyl-3,5 benzoyl]-3 méthylsulfonamido-5 benzofuranne (Ex. 122)
 Oxalate de phényl-2 (di-n-butylamino-3 propoxy-4 benzoyl)-3 méthylsulfonamido-6 indolizine (Ex. 123) (SR 34203 A)
- 25 Poudre jaune amorphe
 Chlorhydrate de phényl-2 {[N-méthyl N-(diméthoxy-3,4 β-phénéthyl) amino-3 propoxy]-4 benzoyl}-3 méthylsulfonamido-7 indolizine (Ex. 124) (SR 34552 A)
 P.F. : 110°C (méthanol/eau)
 Oxalate de phényl-2 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 carbéthoxy-7 indolizine (Ex. 125) (SR 34547 A)
- 30 Poudre jaune amorphe
 Amino-7 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 indolizine (Ex. 126) (SR 34399)
 P.F. : 88-89°C (n-hexane)
 [(Di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl-2 tolylsulfonamido-7 indolizine (Ex. 127) (SR 34428)
- 35 Poudre jaune amorphe
 Amino-7 [(N-méthyl N-(diméthoxy-3,4 β-phénéthyl) amino-3 propoxy]-4 benzoyl]-3 phényl-2 indolizine (Ex. 128) (SR 34548)
 P.F. : 115-117°C (dichlorométhane/méthanol)
 Oxalate de n-butyl-2 {[N-méthyl N-(diméthoxy-3,4 β-phénéthyl) amino-3 propoxy]-4 benzoyl}-3 bisméthylsulfonamido-7 indolizine (Ex. 129) (SR 34509 A)
- 40 Poudre amorphe
 Sesquioxalate de n-butyl-2 {N-méthyl N-(diméthoxy-3,4 β-phénéthyl) amino-3 propoxy]-4 benzoyl}-3 méthylsulfonamido-7 indolizine (Ex. 130) (SR 34534 A)
 Poudre jaune amorphe
- 45 Chlorhydrate de phényl-2 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-2 benzoyl]-3 carbéthoxy-7 indolizine (Ex. 131) (SR 34550 A)
 P.F. : 216-218°C (acétate d'éthyle/méthanol)
 Oxalate de phényl-2 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-3 benzoyl]-3 carbéthoxy-7 indolizine (Ex. 132) (SR 34507 A)
- 50 Poudre jaune amorphe

EXEMPLE 133

- 55 Selon des techniques pharmaceutiques connues, on a préparé une capsule contenant les ingrédients suivants :

- l'hydrogène
- le groupement nitro
- un groupement

5



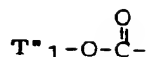
tel que défini précédemment,

10

T'' représente :

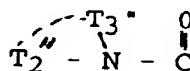
- un groupement benzyloxycarbamoyl
- un groupement :

15



dans lequel T''₁ représente l'hydrogène ou un groupement alkyle en C₁-C₄
- un groupement :

20



25

dans lequel T''₂ et T''₃, identiques ou différents, représentent l'hydrogène ou un groupement alkyle en C₁-C₄ ou T''₂ et T''₃ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés, un cycle ayant de 4 à 6 atomes de carbone

- un groupement

30



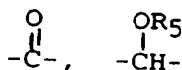
35

tel que défini précédemment

X représente -O- ou -S-

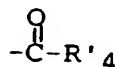
Y représente un radical

40



ou -CH₂- dans lequel R₅ représente l'hydrogène, un radical alkyle en C₁-C₄ ou un radical acyle de formule

45



dans lequel R'₄ représente un radical alkyle en C₁-C₄

50

R₁ représente un radical alkyle en C₁-C₆, phényle éventuellement substitué par un radical alkyle en C₁-C₄ ou halogénophényle

R₂ représente :

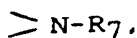
- l'hydrogène
- un radical alkyle linéaire ou ramifié en C₁-C₆

55

R₃ représente :

- un radical alkyle, linéaire ou ramifié en C₁-C₆
- un radical de formule : Alk-R₆ dans lequel alk représente une liaison simple ou un radical alkylène, linéaire ou ramifié en C₁-C₅ et R₆ représente un radical pyridyle, phényle, phénoxy, méthylènedioxy-3,4

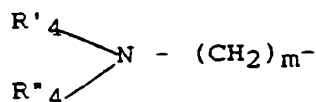
phényle ou un groupement phényle ou phénoxy substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, sélectionnés parmi des halogènes, des groupements alkyles en C₁-C₄ ou alkoxy en C₁-C₄, R₂ et R₃, lorsqu'ils sont pris ensemble représentent un radical alkylène ou alkénylène en C₃-C₆ éventuellement substitué par un radical phényle ou éventuellement interrompu par -O-, -NH-, -N= ou



R₇ représentant un radical alkyle en C₁-C₄ ou phényle,

R₄ représente :

- l'hydrogène
- un radical alkyle en C₁-C₄
- un radical -SO₂ R'₁ dans lequel R'₁ représente un radical alkyle en C₁-C₄ un radical phényle éventuellement substitué par un radical alkyle en C₁-C₄ ou un radical benzyle éventuellement substitué par un radical alkyle en C₁-C₄
- un radical



dans lequel R'₄ et R''₄, identiques ou différents, représentent un radical alkyle en C₁-C₄ et m représente un nombre de 1 à 3

A représente -O-, -S- ou



W, W' et Z sont tels que :

- lorsque W et W' identiques représentent

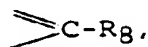


ou N, Z représente -O- ou -S-

- lorsque W représente



et W' représente



Z représente -CH=C'-R'₈

R₈ et R'₈ étant identiques ou différents et représentant l'hydrogène, un atome d'halogène ou un radical alkyle en C₁-C₄ ou alkoxy en C₁-C₄

n représente un nombre de 1 à 5 à condition que lorsque R₄ représente un radical -SO₂R'₁, T' représente l'hydrogène, un groupement nitro ou un groupement



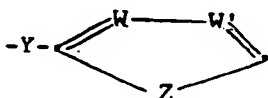
cyclisé, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

2. Dérivés selon la Revendication 1 dans laquelle R représente un groupement $-SO_2R'$ et R_a représente l'hydrogène.

3. Dérivés selon la Revendication 1 ou 2 dans laquelle y représente un radical

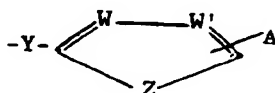


4. Dérivés selon une des Revendications 1 à 3 dans laquelle l'entité



représente un radical benzoyle

5. Dérivés selon une des Revendications 1 à 4 dans laquelle l'entité

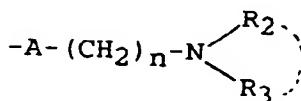


représente un radical benzoyl oxy-4

6. Dérivés selon une des Revendications 1 à 5 dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 représentent un radical n-butyle et n représente 3.

7. Dérivés selon une des Revendications 1 à 6 dans laquelle X représente $-O-$.

8. Dérivés selon une des Revendications 1 à 7 dans laquelle la chaîne



se trouve en position 4.

9. Dérivés selon une des Revendications 1 à 8 dans laquelle le sel pharmaceutiquement acceptable est l'oxalate, le fumarate, le chlorhydrate ou le p-toluènesulfonate.

10. Dérivés selon la Revendication 1 choisis parmi :

le n-butyl-2[(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 méthyl-sulfonamido-5 benzofuranne,

le n-butyl-2 [[N-méthyl N-(diméthoxy-3,4β-phénéthyl)amino-3 propoxy]- 4 benzoyl]-3 méthylsulfonamido-5 benzofuranne,

l'isopropyl-2[(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 méthylsulfonamido-5 benzofuranne,

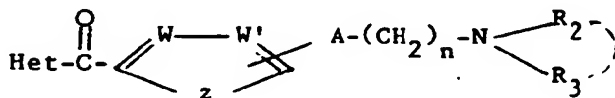
l'amino-5 [(di-n-butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 n-butyl -2 méthyl-1 indole,

et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

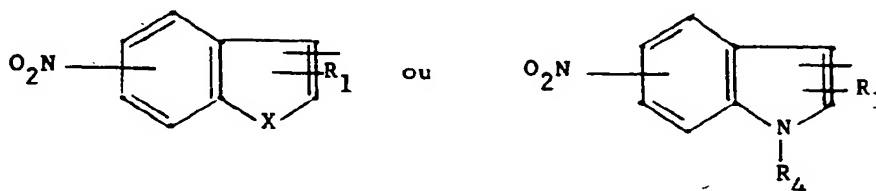
11. Procédé de préparation de dérivés selon la Revendication 1 dans laquelle Y représente un groupement



et T ou T' représente un groupement amino, caractérisé en ce que l'on hydrogène un dérivé nitré de formule générale :



dans laquelle Het représente un groupement :



dans lequel R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , A, W, W', X, Y, Z et n ont la même signification que dans la Revendication 1, la réaction ayant lieu en présence d'un catalyseur approprié et dans un solvant polaire ce qui fournit, sous forme de base libre, les composés désirés que l'on fait réagir, si on le désire, avec un acide organique ou inorganique pour former un sel pharmaceutiquement acceptable de ces dérivés.

12. Procédé de préparation de dérivés selon la Revendication 1 dans laquelle Y représente un groupement



et T, T' ou T'' représente un groupement $\text{R}'\text{SO}_2\text{-NH-}$, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule I selon la Revendication 1 dans laquelle R et Ra représentent chacun l'hydrogène, avec un ou deux équivalents d'un halogénure de formule générale :



ou d'un anhydride de formule générale :

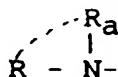


dans laquelle R' a la même signification que dans la Revendication 1 et Hal représente un atome d'halogène, la réaction ayant lieu en présence d'un accepteur d'acide et dans un solvant organique approprié, ce qui fournit, sous forme de base libre, les composés désirés que l'on fait réagir, si on le désire, avec un acide organique ou inorganique pour former un sel pharmaceutiquement acceptable de ces dérivés.

13. Procédé de préparation de dérivés selon la Revendication 1 dans laquelle Y représente un groupement



T, T' ou T'' représente un groupement



dans lequel R a la valeur indiquée et R_a représente un radical alkyle, caractérisé en ce que l'on fait réagir, en milieu alcalin, un composé de formule I selon la Revendication 1 dans laquelle R a la valeur indiquée et R_a représente l'hydrogène, avec un ou deux équivalents d'un halogénure de formule générale :



dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et R'_a représente un radical alkyle en $C_1\text{-}C_4$, ce qui fournit, sous forme de base libre, les composés désirés que l'on fait réagir, si on le désire, avec un acide organique ou inorganique, pour former un sel pharmaceutiquement acceptable de ces dérivés.

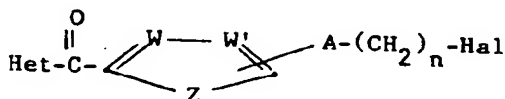
14. Procédé de préparation de dérivés selon la Revendication 1 dans laquelle Y représente un groupement



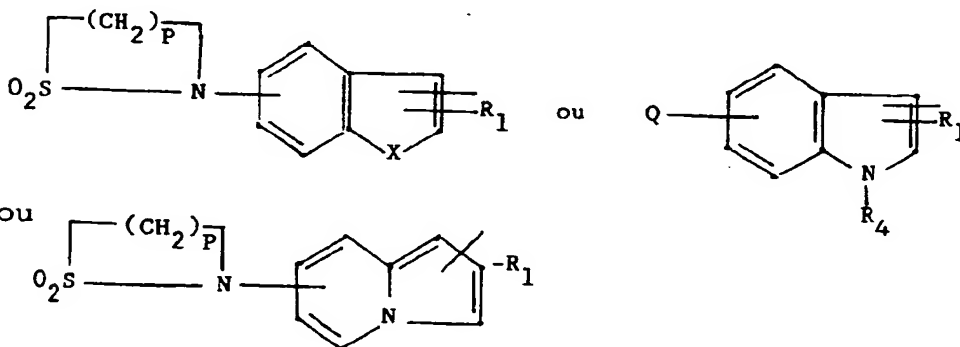
et soit T' représente un groupement nitro, soit T, T' ou T'' représente un groupement



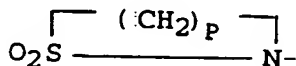
cyclisé, caractérisé en ce que l'on fait réagir, dans un solvant polaire ou apolaire, un composé de formule générale :



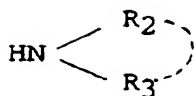
dans laquelle A, W, W' , Z, Hal et n ont la même signification que dans la Revendication 1 et Het représente un groupement de formule générale :



dans laquelle R_1 , R_4 et X ont la même signification que dans la Revendication 1, Q représente un groupement nitro ou



et P représente un nombre de 1 à 4, avec un composé azoté de formule générale :

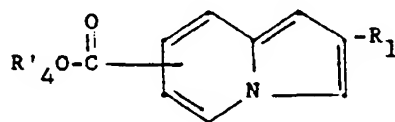


laquelle R_2 et R_3 ont la même signification que dans la Revendication 1, la réaction ayant lieu en présence d'un agent basique, ce qui fournit, sous forme de base libre, les composés désirés que l'on fait réagir, si on le désire, avec un acide organique ou inorganique pour former un sel pharmaceutiquement acceptable de ces dérivés.

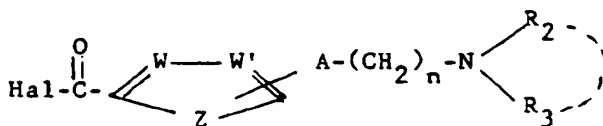
15. Procédé de préparation de Dérivés selon la Revendication 1 dans laquelle T'' représente un groupement carbalkoxy et Y représente un groupement



caractérisé en ce que l'on traite à une température de 80 à 110°C, un dérivé d'indolizine de formule générale :



dans laquelle R_1 et R'_4 ont la même signification que dans la Revendication 1, avec un halogénure de formule générale :

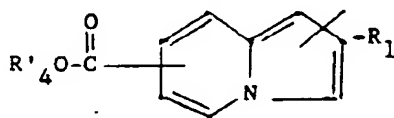


dans laquelle A, R_2 , R_3 , W, W', Z et n ont la même signification que précédemment et Hal représente un atome d'halogène, ce qui fournit, sous forme de base libre, les composés désirés que l'on fait réagir, si on le désire, avec un acide organique ou inorganique pour former un sel pharmaceutiquement acceptable de ces dérivés.

16. Procédé de préparation de dérivés selon la Revendication 1 dans laquelle T'' représente un groupement carboxy et Y représente un groupement



caractérisé en ce que l'on saponifie, un dérivé de carbalkoxy indolizine de formule I selon la Revendication 1 dans laquelle Het représente un groupement de formule générale :



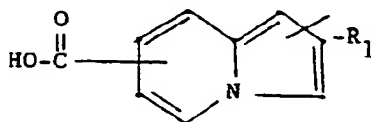
dans laquelle R_1 et R'_4 ont la même signification que dans la Revendication 1 et ce, au moyen d'un hydroxyde de métal alcalin dans un solvant approprié et à la température de reflux du milieu, ce qui fournit, sous forme de base libre, les composés désirés que l'on fait réagir, si on le désire, avec un acide organique

ou inorganique pour former un sel pharmaceutiquement acceptable de ces dérivés.

17. Procédé de préparation de dérivés selon la Revendication 1 dans laquelle T" représente un groupement benzyloxycarbamoyl et Y représente un groupement



caractérisé en ce que l'on fait réagir dans un solvant approprié et à une température de 0 à +10°C, un dérivé de carboxy-indolizine de formule I selon la Revendication 1 dans laquelle Het représente un groupement de formule générale :

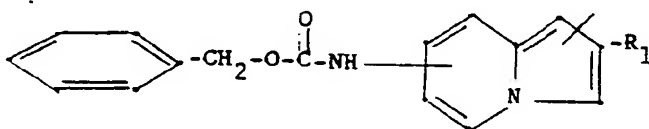


dans laquelle R₁ a la même signification que dans la Revendication 1, avec le chloroformiate d'éthyle en présence d'un accepteur d'acide, ensuite avec un azide de métal alcalin et finalement avec l'alcool benzylique, ce qui fournit, sous forme de base libre, les composés désirés que l'on fait réagir, si on le désire, avec un acide organique ou inorganique pour former un sel pharmaceutiquement acceptable de ces dérivés.

18. Procédé de préparation de dérivés selon la Revendication 1 dans laquelle T" représente un groupement amino et Y représente un groupement



caractérisé en ce que l'on hydrogène dans un solvant approprié et en présence d'un catalyseur approprié, un dérivé de benzyloxycarbamoyl-indolizine de formule I selon la Revendication 1 dans laquelle Het représente un groupement de formule :



dans laquelle R₁ a la même signification que dans la Revendication 1, ce qui fournit, sous forme de base libre, les composés désirés que l'on fait réagir, si on le désire, avec acide organique ou inorganique pour former un sel pharmaceutiquement acceptable de ces dérivés.

19. Procédé de préparation de dérivés selon la Revendication 1 dans laquelle Y représente un groupement



caractérisé en ce que l'on réduit au moyen d'un borohydrure de métal alcalin et dans un solvant approprié, un composé de formule I selon la Revendication 1 dans laquelle Y représente un groupement

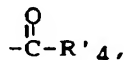


ce qui fournit, sous forme de base libre, les composés désirés que l'on fait réagir, si on le désire, avec un acide organique ou inorganique, pour former un sel pharmaceutiquement acceptable de ces dérivés.

20. Procédé de préparation de dérivés selon la Revendication 1 dans laquelle Y représente un groupement



dans laquelle R_5 représente un radical R'_4 ou un radical acyle de formule



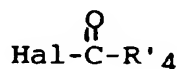
caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule I selon la Revendication 1 dans laquelle Y représente un groupement



soit avec un alcoolate de métal alcalin, puis avec un halogénure de formule générale :



dans laquelle R'_4 a la même valeur que dans la Revendication 1 et Hal représente un atome d'halogène, soit avec un halogénure de formule générale :



dans laquelle Hal et R'_4 ont la même signification que précédemment, la réaction ayant lieu en présence d'un accepteur d'acide ce qui fournit les composés désirés, sous forme de bases libres, que l'on fait réagir, si on le désire, avec un acide organique ou inorganique pour former un sel pharmaceutiquement acceptable de ces dérivés.

21. Procédé de préparation de dérivés selon la Revendication 1, dans laquelle Y représente un groupement $-\text{CH}_2-$ caractérisé en ce que l'on réduit au moyen d'un borohydrure de métal alcalin, en présence d'acide trifluoroacétique et dans un solvant approprié, un composé de formule I selon la Revendication 1 dans laquelle Y représente un groupement

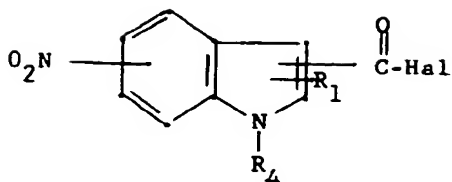


ce qui fournit, sous forme de base libre les composés désirés que l'on fait réagir, si on le désire, avec un acide organique ou inorganique, pour former un sel pharmaceutiquement acceptable de ces dérivés.

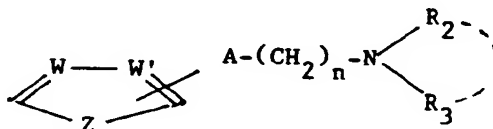
22. Procédé de préparation de dérivés selon la Revendication 1 dans laquelle T représente un groupement nitro et Y représente un groupement



caractérisé en ce que l'on condense, en présence d'un acide de Lewis, un halogénure d'acyle de formule générale :



dans laquelle R_1 et R_4 ont la même signification que dans la Revendication 1 et Hal représente un atome d'halogène avec une amine de formule générale :



dans laquelle A, R_2 , R_3 , W, W', Z et n ont la même signification que dans la Revendication 1, ce qui fournit sous forme de base libre, les composés désirés que l'on fait réagir, si on le désire, avec un acide organique ou inorganique pour former un sel pharmaceutiquement acceptable.

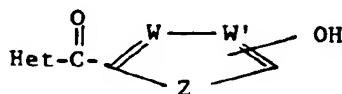
23. Procédé de préparation de dérivés selon la Revendication 1 dans laquelle T, T' ou T'' représente un groupement



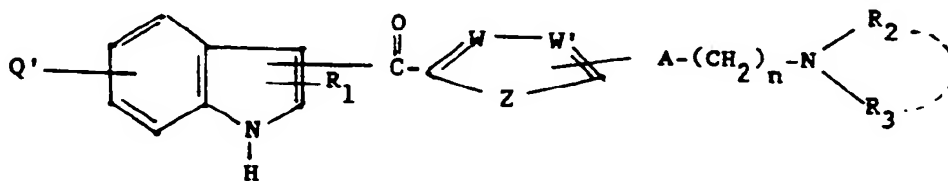
cyclisé, Y représente un groupement



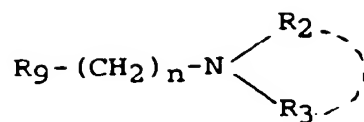
et A représente -O-, caractérisé en ce que l'on condense à une température de 90 à 110°C et dans un solvant approprié, une cétone de formule générale :



dans laquelle W, W' et Z ont la même signification que dans la Revendication 1 et Het représente un groupement de formule générale :



dans laquelle Q, R_1 , R_4 , X et p ont la même signification que dans la Revendication 1, avec un composé de formule générale :



dans laquelle R_2 , R_3 et n ont la même signification que précédemment et R_9 représente un atome d'halogène, un radical alkylsulfonyloxy en C_1 - C_4 ou arylsulfonyloxy en C_6 - C_{10} , ce qui fournit, sous forme de base libre, les composés désirés que l'on fait réagir, si on le désire, avec un acide organique ou inorganique pour former un sel pharmaceutiquement acceptable.

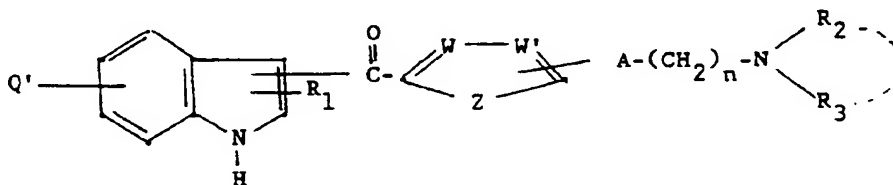
24. Procédé de préparation de dérivés selon la Revendication 1 dans laquelle T' représente l'hydrogène, un groupement nitro ou un groupement



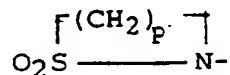
R_4 représente un groupement $-SO_2R'$ et Y représente un groupement



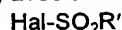
caractérisé en ce que l'on traite, dans un solvant approprié et en présence d'un agent basique, un dérivé d'indole de formule générale :



dans laquelle A , R_1 , R_2 , R_3 , W , W' , Z et n ont la même signification que dans la Revendication 1 et Q' représente l'hydrogène, un groupement nitro ou un groupement



dans lequel p représente un nombre de 1 à 4, avec un halogénure de formule générale :



ou un anhydride de formule générale :

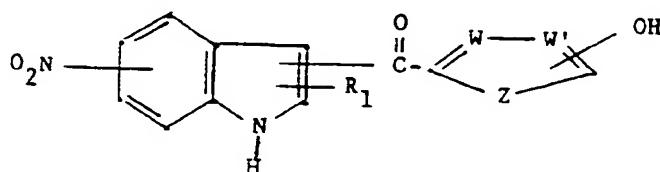


dans laquelle R a la même signification que dans la Revendication 1 et Hal représente un atome d'halogène, ce qui fournit sous forme de base libre les composés désirés que l'on fait réagir, si on le désire, avec un acide organique ou inorganique pour former un sel pharmaceutiquement acceptable.

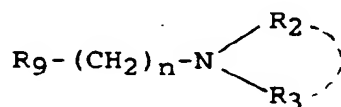
25. Procédé de préparation de dérivés selon la Revendication 1 dans laquelle T' représente un groupement nitro, Y représente un groupement



A représente -O-, R₂, R₃, R₄ et R'₄ sont identiques et m et n sont identiques, caractérisé en ce que l'on fait réagir, en présence d'un agent basique, un dérivé cétonique de formule générale :

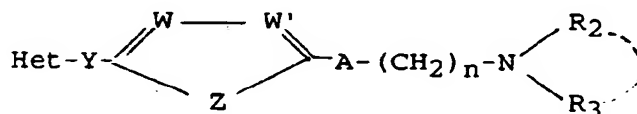


dans laquelle R₁, W, W' et Z ont la même signification que dans la Revendication 1, avec un composé de formule générale :

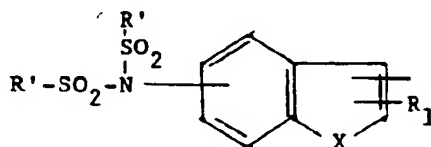


dans laquelle R₂, R₃ et n ont la même signification que dans la Revendication 1 et R₉ représente un atome d'halogène, un radical alkylsulfonyloxy en C₁-C₄ ou arylsulfonyloxy en C₆-C₁₀ ce qui fournit, sous forme de base libre, les composés désirés que l'on fait réagir, si on le désire, avec un acide organique ou inorganique pour former un sel pharmaceutiquement acceptable.

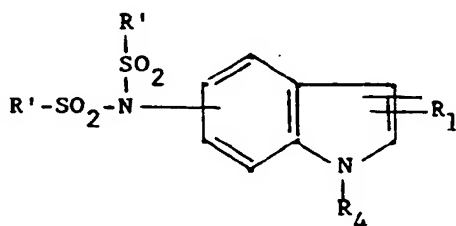
26. Procédé de préparation de dérivés selon la Revendication 1 dans laquelle T, T' ou T'' représente un groupement -NHSO₂R', caractérisé en ce que l'on traite, dans un solvant approprié, un composé de formule générale :



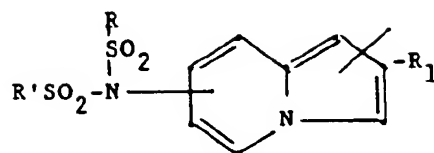
dans laquelle R₂, R₃, W, W', Y, Z, A et n ont la même signification que précédemment et Het représente un groupement de formule générale :



ou



ou



dans laquelle R', R₁, R₄ et X ont la même signification que dans la Revendication 1, avec un hydroxyde de métal alcalin, ce qui fournit les composés désirés que l'on fait réagir, si on le désire, avec un acide organique ou inorganique pour former un sel pharmaceutiquement acceptable.

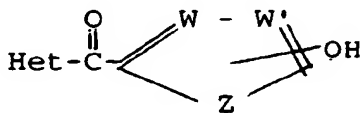
27. Procédé de préparation de dérivés selon la Revendication 1 dans laquelle T ou T' représente un groupe-



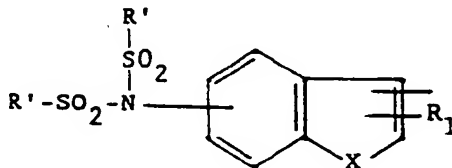
dans lequel R et R_a sont identiques et représentent chacun un groupement -SO₂R', Y représente un groupe-



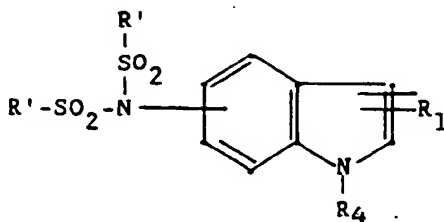
et A représente un groupement -O-, caractérisé en ce que l'on fait réagir, en présence d'un agent basique et à la température de reflux du milieu, un composé de formule générale :



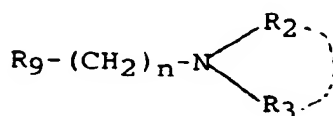
dans laquelle W, W' et Z ont la même signification que dans la Revendication 1 et Het représente un groupe-



ou



dans laquelle R' , R_1 , R_4 et X ont la même signification que dans la Revendication 1, avec un composé de formule générale :



dans laquelle R_2 , R_3 et n ont la même signification que dans la Revendication 1 et R_9 représente un atome d'halogène, un radical alkylsulfonyloxy en C_1 - C_4 ou arylsulfonyloxy en C_6 - C_{10} ce qui fournit sous forme de base libre, les composés désirés que l'on fait réagir, si on le désire, avec un acide organique ou inorganique pour former un sel pharmaceutiquement acceptable.

28. Compositions pharmaceutiques ou vétérinaires contenant comme principe actif, au moins un dérivé de benzofuranne, benzothiophène, indole ou indolizine selon l'une des Revendications 1 à 9, en association avec un véhicule pharmaceutique ou un excipient approprié.

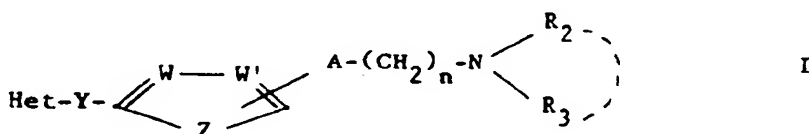
29. Compositions pharmaceutiques ou vétérinaires contenant comme principe actif au moins un dérivé selon la Revendication 10, en association avec un véhicule pharmaceutique ou un excipient approprié.

30. Compositions pharmaceutiques ou vétérinaires selon l'une des Revendications 28 ou 29 pour le traitement de syndromes pathologiques du système cardiovasculaire contenant de 50 à 500 mg de principe actif.

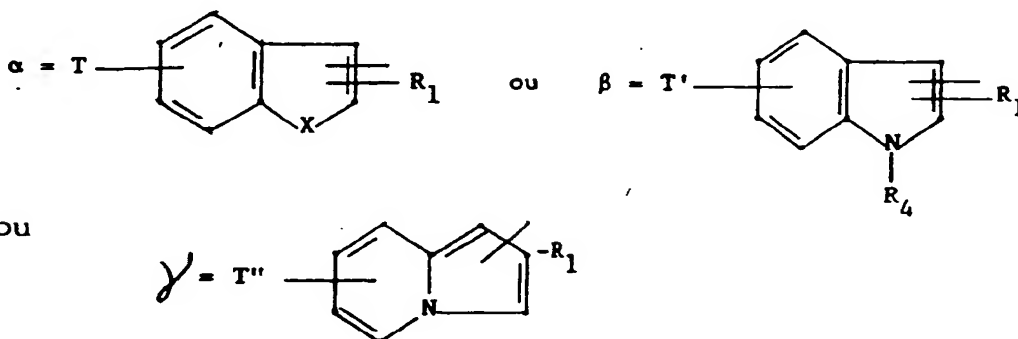
31. Utilisation d'au moins un dérivé de benzofuranne, benzothiophène, indole ou indolizine selon l'une des Revendications 1 à 10 pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement de syndromes pathologiques du système cardiovasculaire.

Revendications pour l'état contractant suivant : ES

I. Procédé de préparation de dérivés de benzofuranne, benzothiophène, indole ou indolizine de formule générale :



dans laquelle :
Het représente l'un des groupements



dans lesquels :

T représente un groupement :



dans lequel :

R et Ra, identiques ou différents, représentent :

- l'hydrogène
- un radical alkyle en C₁-C₄
- un radical -SO₂R' dans lequel R' représente un radical alkyle, linéaire ou ramifié, en C₁-C₆, un radical trifluorométhyle, un radical phényle éventuellement substitué par un radical alkyle, en C₁-C₄, un radical benzyle éventuellement substitué par un radical alkyle en C₁-C₄ ou un radical benzoyle éventuellement substitué par un radical alkyle en C₁-C₄, Ra et R' pouvant former avec l'atome d'azote du groupement sulfonamide, un cycle comportant de 3 à 6 atomes de carbone,

T' représente :

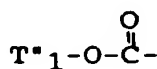
- l'hydrogène
- le groupement nitro
- un groupement



tel que défini précédemment,

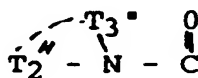
T'' représente :

- un groupement benzyloxycarbamoyle
- un groupement :



dans lequel T''₁ représente l'hydrogène ou un groupement alkyle en C₁-C₄

- un groupement :



dans lequel T''₂ et T''₃, identiques ou différents, représentent l'hydrogène ou un groupement alkyle en C₁-C₄ ou T''₂ et T''₃ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés, un cycle ayant de 4 à 6 atomes de carbone

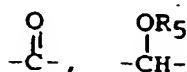
- un groupement



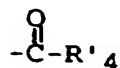
tel que défini précédemment

X représente -O- ou -S-

Y représente un radical



5 ou -CH₂- dans lequel R₅ représente l'hydrogène, un radical alkyle en C₁-C₄ ou un radical acyle de formule



10

dans lequel R'₄ représente un radical alkyle en C₁-C₄

R₁ représente un radical alkyle en C₁-C₆, phényle éventuellement substitué par un radical alkyle en C₁-C₄ ou halogénophényle

R₂ représente :

15

- l'hydrogène

- un radical alkyle linéaire ou ramifié en C₁-C₆

R₃ représente :

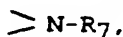
- un radical alkyle, linéaire ou ramifié en C₁-C₆

- un radical de formule : Alk-R₆

20

dans lequel Alk représente une liaison simple ou un radical alkylène, linéaire ou ramifié en C₁-C₅ et R₆ représente un radical pyridyle, phényle, phénoxy, méthylènedioxy-3,4 phényle ou un groupement phényle ou phénoxy substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, sélectionnés parmi des halogènes, des groupements alkyles en C₁-C₄ ou alkoxy en C₁-C₄,

25 R₂ et R₃, lorsqu'ils sont pris ensemble représentent un radical alkylène ou alkénylène en C₃-C₆ éventuellement substitué par un radical phényle ou éventuellement interrompu par -O-, -NH-, -N= ou



R₇ représentant un radical alkyle en C₁-C₄ ou phényle,

30

R₄ représente :

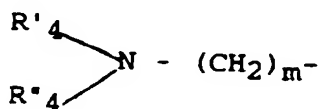
- l'hydrogène

- un radical alkyle en C₁-C₄

- un radical -SO₂ R'₁ dans lequel R'₁ représente un radical alkyle en C₁-C₄ un radical phényle éventuellement substitué par un radical alkyle en C₁-C₄ ou un radical benzyle éventuellement substitué par un radical alkyle en C₁-C₄,

35

- un radical



40

45 dans lequel R'₄ et R''₄, identiques ou différents, représentent un radical alkyle en C₁-C₄ et m représente un nombre de 1 à 3

A représente -O-, -S- ou

50



W, W' et Z sont tels que :

- lorsque W et W' identiques représentent

55

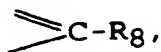


ou N, Z représente -O- ou -S-

- lorsque W représente



et W' représente



Z représente $-\text{CH}=\text{C}'-\text{R}'_8$

R_8 et R'_8 étant identiques ou différents et représentant l'hydrogène, un atome d'halogène ou un radical alkyle en C_1-C_4 ou alkoxy en C_1-C_4

n représente un nombre de 1 à 5 à condition que lorsque R_4 représente un radical $-\text{SO}_2\text{R}'_1$, T' représente l'hydrogène, un groupement nitro ou un groupement

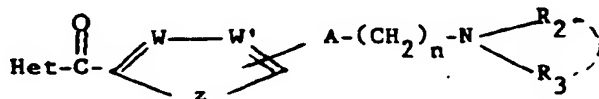


cyclisé, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables caractérisé en ce que

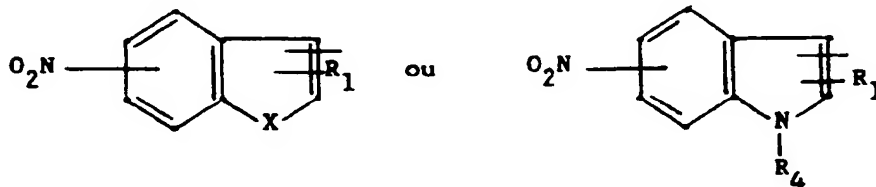
a) pour préparer des composés de formule I dans laquelle Y représente un groupement



et T ou T' représente un groupement amino, on hydrogène un dérivé nitré de formule générale :



dans laquelle Het représente un groupement :

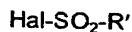


dans lequel R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , A, W, W', X, Y, Z et n ont la même signification que ci-dessus, la réaction ayant lieu en présence d'un catalyseur approprié et dans un solvant polaire ce qui fournit, sous forme de base libre, les composés désirés que l'on fait réagir, si on le désire, avec un acide organique ou inorganique pour former un sel pharmaceutiquement acceptable de ces dérivés.

b) pour préparer des composés de formule I dans laquelle Y représente un groupement



et T, T' ou T'' représente un groupement R'SO₂-NH-, on fait réagir un composé de formule I dans laquelle R et Ra représentent chacun l'hydrogène, avec un ou deux équivalents d'un halogénure de formule générale :



ou d'un anhydride de formule générale :

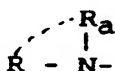


dans laquelle R' a la même signification que ci-dessus, et Hal représente un atome d'halogène, la réaction ayant lieu en présence d'un accepteur d'acide et dans un solvant organique approprié, ce qui fournit, sous forme de base libre, les composés désirés que l'on fait réagir, si on le désire, avec un acide organique ou inorganique pour former un sel pharmaceutiquement acceptable de ces dérivés.

c) pour préparer des composés de formule I dans laquelle Y représente un groupement



T, T' ou T'' représente un groupement



dans lequel R a la valeur indiquée et Ra représente un radical alkyle, on fait réagir, en milieu alcalin, un composé de formule I dans laquelle R a la valeur indiquée et Ra représente l'hydrogène, avec un ou deux équivalents d'un halogénure de formule générale :



dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et R'_a représente un radical alkyle en C₁-C₄, ce qui fournit, sous forme de base libre, les composés désirés que l'on fait réagir, si on le désire, avec un acide organique ou inorganique, pour former un sel pharmaceutiquement acceptable de ces dérivés.

d) pour préparer des composés de formule I dans laquelle Y représente un groupement



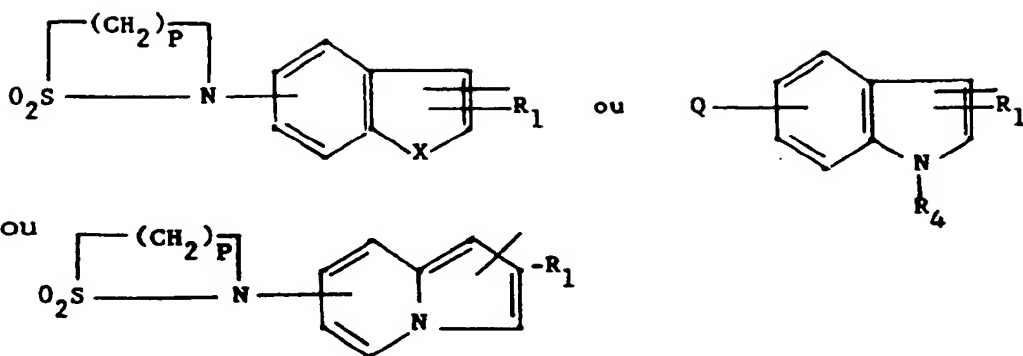
et soit T' représente un groupement nitro, soit T, T' ou T'' représente un groupement



cyclisé, on fait réagir, dans un solvant polaire ou apolaire, un composé de formule générale :



dans laquelle A, W, W', Z, Hal et n ont la même signification que ci-dessus et Het représente un groupement de formule générale :

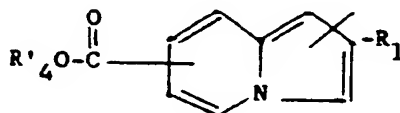


ces dérivés.

f) Pour préparer des composés de formule I dans laquelle T'' représente un groupement carboxy et Y représente un groupement



on saponifie un dérivé de carbalkoxy indolizine de formule I dans laquelle Het représente un groupement de formule générale :



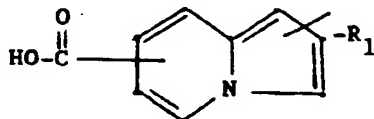
dans laquelle R₁ et R'₄ ont la même signification que ci-dessus et ce, au moyen d'un hydroxyde de métal alcalin dans un solvant approprié et à la température de reflux du milieu, ce qui fournit, sous forme de base libre, les composés désirés que l'on fait réagir, si on le désire, avec un acide organique ou inorganique pour former un sel pharmaceutiquement acceptable de ces dérivés.

g) pour préparer un composé de formule I dans laquelle T'' représente un groupement benzyloxycarbonyl

et Y représente un groupement



on fait réagir dans un solvant approprié et à une température de 0 à +10°C, un dérivé de carboxy-indolizine de formule I dans laquelle Het représente un groupement de formule générale :

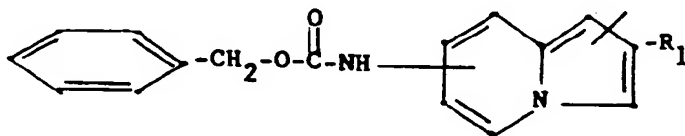


dans laquelle R₁ a la même signification que ci-dessus avec le chloroformate d'éthyle en présence d'un accepteur d'acide, ensuite avec un azide de métal alcalin et finalement avec l'alcool benzylique, ce qui fournit, sous forme de base libre, les composés désirés que l'on fait réagir, si on le désire, avec un acide organique ou inorganique pour former un sel pharmaceutiquement acceptable de ces dérivés.

h) Pour préparer un composé de formule I dans laquelle T'' représente un groupement amino et Y représente un groupement



on hydrogène dans un solvant approprié et en présence d'un catalyseur approprié, un dérivé de benzyloxycarbonyl-indolizine de formule I dans laquelle Het représente un groupement de formule :



dans laquelle R_1 a la même signification que ci-dessus, ce qui fournit, sous forme de base libre, les composés désirés que l'on fait réagir, si on le désire, avec un acide organique ou inorganique pour former un sel pharmaceutiquement acceptable de ces dérivés.

i) pour préparer un composé de formule I dans laquelle Y représente un groupement



on réduit au moyen d'un borohydure de métal alcalin et dans un solvant approprié, un composé de formule I dans laquelle Y représente un groupement



ce qui fournit, sous forme de base libre, les composés désirés que l'on fait réagir, si on le désire, avec un acide organique ou inorganique, pour former un sel pharmaceutiquement acceptable de ces dérivés.

j) Pour préparer un composé de formule I dans laquelle Y représente un groupement



dans laquelle R_5 représente un radical R'_4 ou un radical acyle de formule



on fait réagir un composé de formule I dans laquelle Y représente un groupement

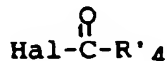


soit avec un alcoolate de métal alcalin, puis avec un halogénure de formule générale :



dans laquelle R'_4 a la même valeur que ci-dessus et Hal représente un atome d'halogène,

soit avec un halogénure de formule générale :



dans laquelle Hal et R'_4 ont la même signification que précédemment, la réaction ayant lieu en présence d'un accepteur d'acide ce qui fournit les composés désirés, sous forme de bases libres, que l'on fait réagir, si on le désire, avec un acide organique ou inorganique pour former un sel pharmaceutiquement acceptable de ces dérivés.

k) Pour préparer un composé de formule I dans laquelle Y représente un groupement $-\text{CH}_2-$, on réduit au moyen d'un borohydure de métal alcalin, en présence d'acide trifluoroacétique et dans un solvant approprié, un composé de formule I dans laquelle Y représente un groupement



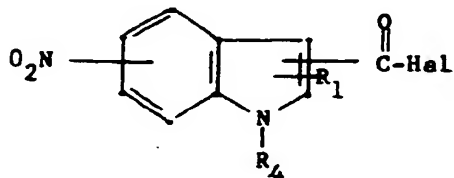
ce qui fournit, sous forme de base libre les composés désirés que l'on fait réagir, si on le désire, avec un

acide organique ou inorganique, pour former un sel pharmaceutiquement acceptable de ces dérivés.

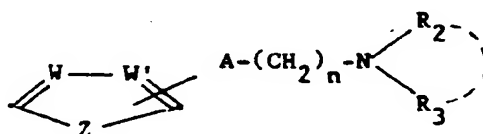
l) Pour préparer un composé de formule I laquelle T représente un groupement nitro et Y représente un groupement



on condense, en présence d'un acide de Lewis, un halogénure d'acyle de formule générale :



dans laquelle R_1 et R_4 ont la même signification que dans la Revendication 1 et Hal représente un atome d'halogène avec une amine de formule générale :



dans laquelle A, R_2 , R_3 , W, W', Z et n ont la même signification, ce qui fournit sous forme de de base libre, les composés désirés que l'on fait réagir, si on le désire, avec un acide organique ou inorganique pour former un sel pharmaceutiquement acceptable.

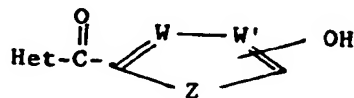
m) Pour préparer un composé de formule I dans laquelle T, T' ou T'' représente un groupement



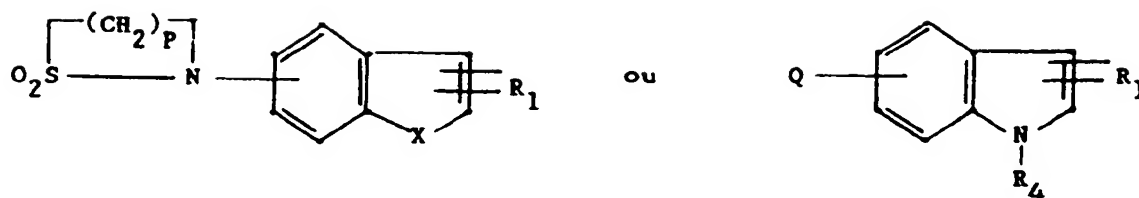
cyclisé, Y représente un groupement



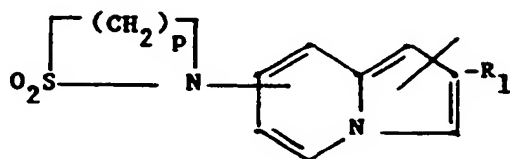
et A représente -O-, on condense à une température de 90 à 110°C et dans un solvant approprié, une cétone de formule générale :



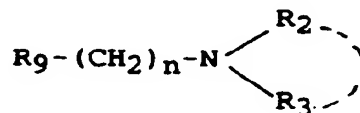
dans laquelle W, W' et Z ont la même signification que ci-dessus et Het représente un groupement de formule générale :



ou



dans laquelle Q, R₁, R₄, X et p ont la même signification que ci-dessus avec un composé de formule générale :



dans laquelle R₂, R₃ et n ont la même signification que précédemment et R₉ représente un atome d'halogène, un radical alkylsulfonyloxy en C₁-C₄ ou arylsulfonyloxy en C₆-C₁₀, ce qui fournit, sous forme de base libre, les composés désirés que l'on fait réagir, si on le désire, avec un acide organique ou inorganique pour former un sel pharmaceutiquement acceptable.

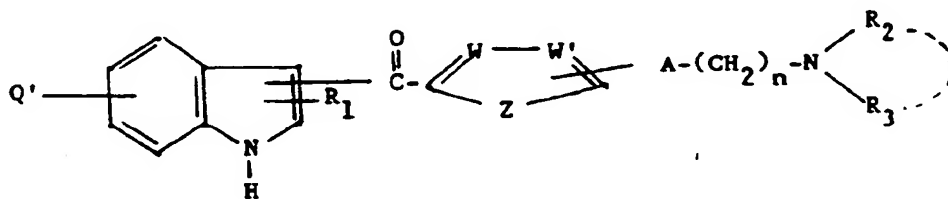
n) Pour préparer un composé de formule I dans laquelle T' représente l'hydrogène, un groupement nitro ou un groupement



R₄ représente un groupement -SO₂R' et Y représente un groupement

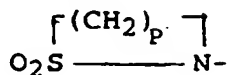


on traite dans un solvant approprié et en présence d'un agent basique un dérivé d'indole de formule générale :

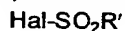


dans laquelle A, R₁, R₂, R₃, W, W', Z et n ont la même signification que ci-dessus et Q' représente l'hydro-

gène, un groupement nitro ou un groupement



dans lequel p représente un nombre de 1 à 4, avec un halogénure de formule générale :



ou un anhydride de formule générale :

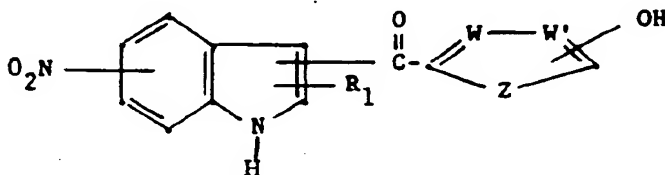


dans laquelle R a la même signification que ci-dessus et Hal représente un atome d'halogène, ce qui fournit sous forme de base libre les composés désirés que l'on fait réagir, si on le désire, avec un acide organique ou inorganique pour former un sel pharmaceutiquement acceptable.

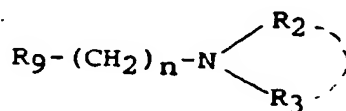
o) Pour préparer un composé de formule I dans laquelle T' représente un groupement nitro, Y représente un groupement



A représente -O-, R₂, R₃, R₄ et R'₄ sont identiques et m et n sont identiques on fait réagir, en présence d'un agent basique, un dérivé cétonique de formule générale :

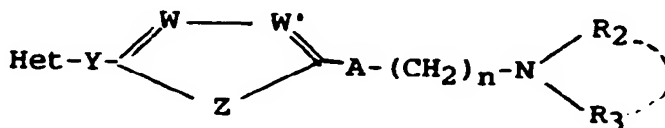


dans laquelle R₁, W, W' et Z ont la même signification que ci-dessus avec un composé de formule générale :

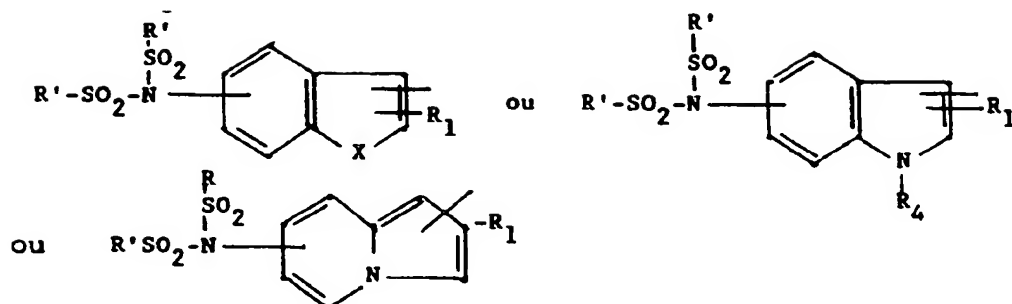


dans laquelle R₂, R₃ et n ont la même signification que ci-dessus, et R₉ représente un atome d'halogène, un radical alkylsulfonyloxy en C₁-C₄ ou arylsulfonyloxy en C₆-C₁₀ ce qui fournit, sous forme de base libre, les composés désirés que l'on fait réagir, si on le désire, avec un acide organique ou inorganique pour former un sel pharmaceutiquement acceptable.

p) pour préparer un composé de formule I dans laquelle T, T' ou T'' représente un groupement -NHSO₂R', un composé de formule générale :



dans laquelle R₂, R₃, W, W', Y, Z, A et n ont la même signification que précédemment et Het représente un groupement de formule générale



15 dans laquelle R', R₁, R₄ et X ont la même signification que ci-dessus, avec un hydroxyde de métal alcalin, ce qui fournit les composés désirés que l'on fait réagir, si on le désire, avec un acide organique ou inorganique pour former un sel pharmaceutiquement acceptable.

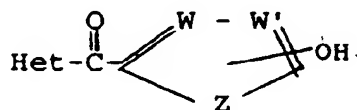
q) Pour préparer un composé de formule I dans laquelle T ou T' représente un groupement



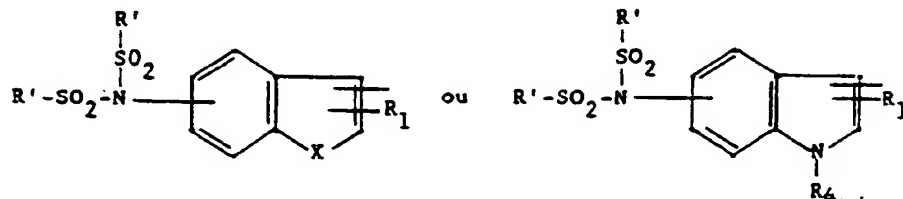
25 dans lequel R et R_a sont identiques et représentent chacun un groupement -SO₂R', Y représente un groupement



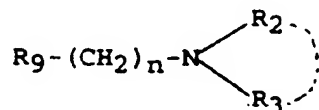
et A représente un groupement -O-, on fait réagir, en présence d'un agent basique et à la température de reflux du milieu, un composé de formule générale :



40 dans laquelle W, W' et Z ont la même signification que ci-dessus, et Het représente un groupement de formule:



55 dans laquelle R', R₁, R₄ et X ont la même signification que ci-dessus avec un composé de formule générale :



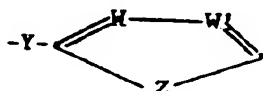
dans laquelle R_2 , R_3 et n ont la même signification que ci-dessus et R_9 représente un atome d'halogène, un radical alkylsulfonyloxy en C_1 - C_4 ou arylsulfonyloxy en C_6 - C_{10} ce qui fournit sous forme de base libre, les composés désirés que l'on fait réagir, si on le désire, avec un acide organique ou inorganique pour former un sel pharmaceutiquement acceptable.

2. Procédé selon la Revendication 1 dans laquelle R représente un groupement $-SO_2R'$ et R_a représente l'hydrogène.

3. Procédé selon la Revendication 1 ou 2 dans laquelle Y représente un radical

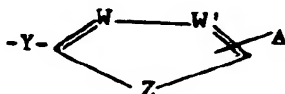


4. Procédé selon une des Revendications 1 à 3 dans laquelle l'entité



représente un radical benzoyl

5. Procédé selon une des Revendications 1 à 4 dans laquelle l'entité

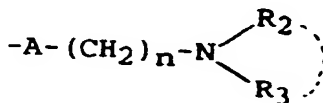


représente un radical benzoyl oxy-4

6. procédé selon une des Revendications 1 à 5 dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 représentent un radical n -butyle et n représente 3.

7. Procédé selon une des Revendications 1 à 6 dans laquelle X représente $-O-$.

8. Procédé selon une des Revendications 1 à 7 dans laquelle la chaîne



se trouve en position 4.

9. Procédé selon une des Revendications 1 à 8 dans laquelle le sel pharmaceutiquement acceptable est l'oxalate, le fumarate, le chlorhydrate ou le p -toluènesulfonate.

10. Procédé selon la Revendication 1 pour la préparation des composés choisis parmi le n -butyl-2[(di- n -butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 méthylsulfonamido-5 benzofuranne, le n -butyl-2 [(N-méthyl N-(diméthoxy-3,4 β -phénéthyl)amino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 méthylsulfonamido-5 benzofuranne, l'isopropyl-2[(di- n -butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 méthylsulfonamido-5 benzofuranne, l'isopropyl-2[(di- n -butylamino-3 propoxy)-4 benzoyl]-3 n -butyl-2 méthyl-1 indole, et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

11) Procédé de préparation de compositions pharmaceutiques ou vétérinaires consistant à mettre au moins un dérivé de benzofuranne, benzothiophène, indole ou indolizine tel que défini à l'une des revendications 1 à 10 avec un véhicule pharmaceutique ou un excipient approprié sous une forme administrative

12) Utilisation d'au moins un dérivé de benzofuranne, benzothiophène, indole ou indolizine tel que défini à l'une des Revendications 1 à 10 pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement des syndromes pathologiques du système cardiovasculaire.



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numero de la demande

EP 91 40 2201

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.5)
A, D	EP-A-360784 (EBEWE ARZNEIMITTEL GESELLSCHAFT MBH) * page 2 *	1, 28	C07D307/81 C07D209/14 C07D333/58 C07D471/04
A, D	EP-A-338746 (TARO PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LIMITED ET AL.) * page 2 *	1, 28	A61K31/34 A61K31/38 A61K31/40 //(C07D471/04, 221:00, 209:00)
A, D	WO-A-8902893 (THE UNIVERSITY OF TENNESSEE RESEARCH CORPORATION) * pages 1 - 3, ligne 10 *	1, 28	
A, D	WO-A-8902888 (THE UNIVERSITY OF TENNESSEE RESEARCH CORPORATION) * pages 1 - 3, ligne 10 *	1, 28	
A, D	WO-A-8902892 (THE UNIVERSITY OF TENNESSEE RESEARCH CORPORATION) * pages 1 - 3, ligne 10 *	1, 28	
A, D	US-A-4024273 (L. MARTIN BRENNER ET AL.) * colonne 1 - colonne 2, ligne 5 *	1, 28	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
A	EP-A-382629 (SANOFI) * pages 3 - 7, ligne 15 *	1, 28	C07D307/00 C07D209/00 C07D333/00 C07D471/00
A	EP-A-350384 (SANOFI) * page 2 *	1, 28	
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche: BERLIN		Date d'achèvement de la recherche: 15 NOVEMBRE 1991	Examineur: KYRIAKAKOU, G.
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande I : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>			

EPO FORM 1503 03.82 (P4402)

THIS PAGE BLANK (USPTO)